

MICROBIOLOGIA

M1

21/11/2011

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche
Cattedra di Microbiologia e Microbiologia Clinica

Corso Integrato di Microbiologia
Microbiologia Generale e Batteriologia
 Prof. Enrico Garaci, Prof. Paolo Di Francesco,
 Prof.ssa Francesca Pica, Prof.ssa Paola Simibaldi Vallebona

Virologia
 Prof. Carlo Federico Perno

Parassitologia
 Prof. David Di Cave

Supporto didattico al Corso di Microbiologia e Batteriologia
 Dott.ssa Ida A. Casalimucci, Dott.ssa Roberta Gorzani, Dott. Giuseppe Febbraro,
 Dott.ssa Veronica Di Cristanziano, Signora Rina Luglio,
 Dott.ssa Gioia Lucchini

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Primo anno ordinario 2007/08
 M1 Microbiologia Generale e Batteriologia (6 CFU) - 08/330/01/00
 M2 Virologia e Parassitologia (6 CFU) - 08/330/02/00
 M3 Anatomia e Fisiologia (6 CFU) - 08/330/03/00
 M4 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/04/00
 M5 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/05/00
 M6 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/06/00
 M7 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/07/00
 M8 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/08/00
 M9 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/09/00
 M10 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/10/00
 M11 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/11/00
 M12 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/12/00
 M13 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/13/00
 M14 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/14/00
 M15 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/15/00
 M16 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/16/00
 M17 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/17/00
 M18 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/18/00
 M19 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/19/00
 M20 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/20/00
 M21 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/21/00
 M22 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/22/00
 M23 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/23/00
 M24 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/24/00
 M25 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/25/00
 M26 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/26/00
 M27 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/27/00
 M28 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/28/00
 M29 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/29/00
 M30 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/30/00
 M31 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/31/00
 M32 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/32/00
 M33 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/33/00
 M34 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/34/00
 M35 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/35/00
 M36 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/36/00
 M37 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/37/00
 M38 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/38/00
 M39 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/39/00
 M40 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/40/00
 M41 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/41/00
 M42 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/42/00
 M43 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/43/00
 M44 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/44/00
 M45 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/45/00
 M46 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/46/00
 M47 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/47/00
 M48 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/48/00
 M49 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/49/00
 M50 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/50/00
 M51 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/51/00
 M52 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/52/00
 M53 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/53/00
 M54 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/54/00
 M55 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/55/00
 M56 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/56/00
 M57 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/57/00
 M58 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/58/00
 M59 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/59/00
 M60 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/60/00
 M61 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/61/00
 M62 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/62/00
 M63 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/63/00
 M64 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/64/00
 M65 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/65/00
 M66 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/66/00
 M67 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/67/00
 M68 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/68/00
 M69 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/69/00
 M70 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/70/00
 M71 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/71/00
 M72 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/72/00
 M73 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/73/00
 M74 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/74/00
 M75 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/75/00
 M76 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/76/00
 M77 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/77/00
 M78 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/78/00
 M79 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/79/00
 M80 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/80/00
 M81 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/81/00
 M82 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/82/00
 M83 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/83/00
 M84 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/84/00
 M85 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/85/00
 M86 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/86/00
 M87 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/87/00
 M88 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/88/00
 M89 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/89/00
 M90 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/90/00
 M91 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/91/00
 M92 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/92/00
 M93 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/93/00
 M94 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/94/00
 M95 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/95/00
 M96 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/96/00
 M97 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/97/00
 M98 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/98/00
 M99 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/99/00
 M100 Fisiologia (6 CFU) - 08/330/100/00

Segreteria di Microbiologia: PALAZZINA F. NORD, SECONDO PIANO
 Dott.ssa Gioia Lucchini - Tel. 06/72596574

Prof. Paolo Di Francesco - Tel. 06/72596580
 Prof.ssa Francesca Pica - Tel. 06/72596492
 Prof.ssa Simibaldi Vallebona - Tel. 06/72596458

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Batteriologia dal 3 marzo al 28 aprile

Virologia e Parassitologia dal 30 aprile al 7 giugno

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

LIBRI DI TESTO:

P.R. MURRAY, K.S. ROSENTHAL, M.A. PFALLER, "Microbiologia Medica"
 Quinta edizione, EMSI Edizioni Medico Scientifiche **CONSIGLIATO**

GABRIELLA CANCRINI "Parassitologia medica illustrata" LOMBARDO ED.
CONSIGLIATO

LA PLACA, "Principi di Microbiologia Medica" ESCULAPIO ED - BOLOGNA.

Sono previste le dispense di Microbiologia e Virologia

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Appelli esami

- Lunedì 16 giugno 2008
- Lunedì 14 luglio 2008
- Lunedì 15 settembre 2008
- Lunedì 29 settembre 2008
- Un appello a dicembre 2008
- Due appelli a febbraio 2009

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

www.microbiologiatorvergata.it

U.T.Vergata

Il programma 2008 è disponibile su:

www.microbiologiatolvergata.it

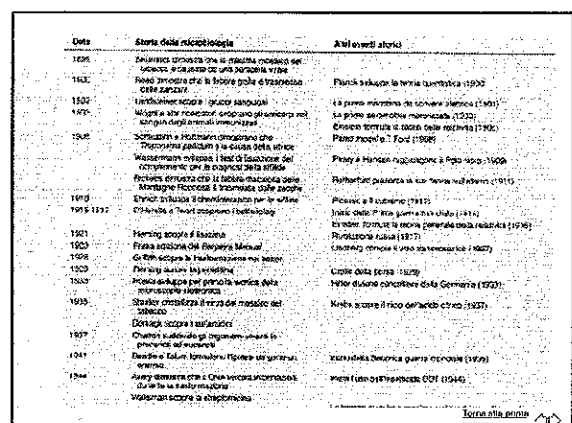
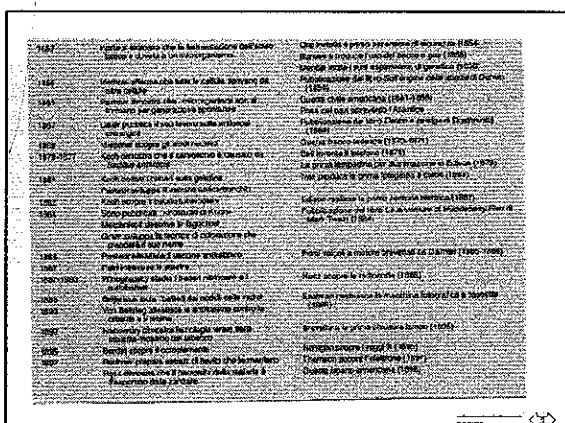
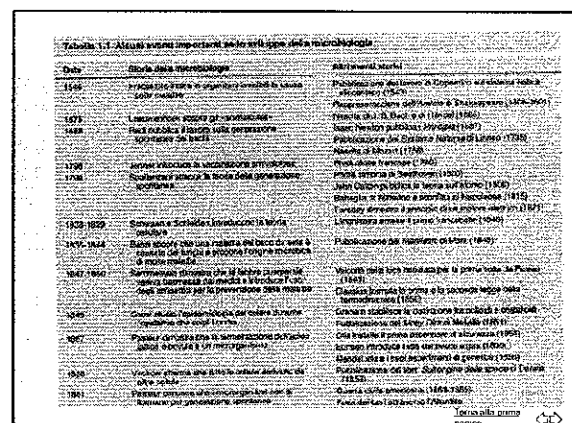
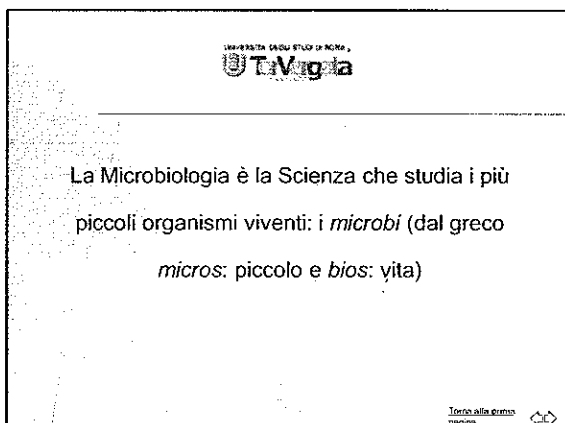
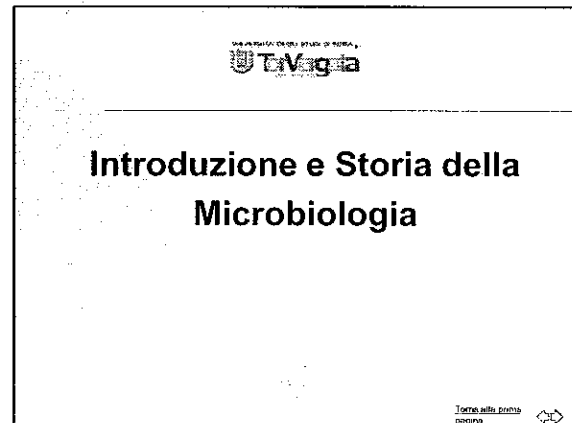
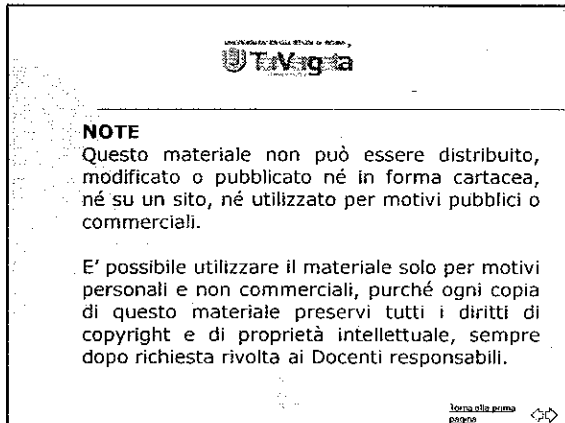
Sito Università, sezione corsi
integrati in Corso di Laurea in
Medicina e Chirurgia

U.T.Vergata

SCHEMA DI STUDIO PER LA BATTERIOLOGIA

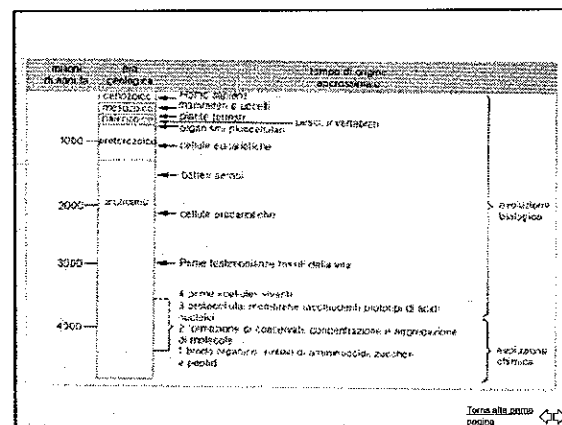
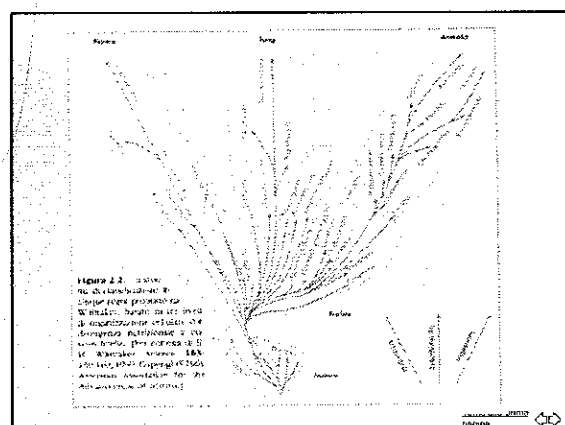
- Struttura e caratteri antigenici
 - Fattori di virulenza
- Patogenesi e immunità (meccanismi dell'azione patogena e risposte dell'ospite)
- Malattia (sindromi cliniche e fattori predisponenti)
- Cenni di diagnostica di laboratorio (microbiologica e sierologica)
- Cenni di terapia e profilassi (terapia di elezione e vaccinazione)

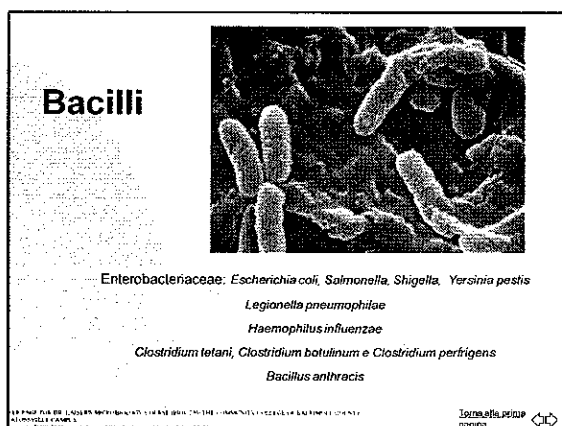
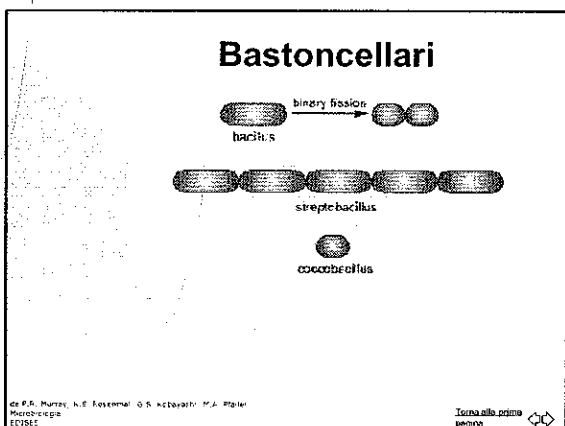
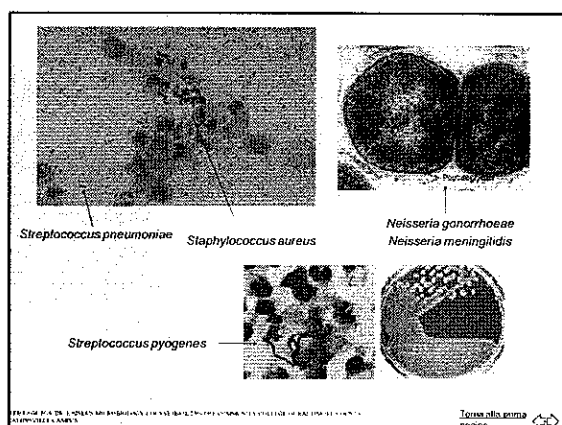
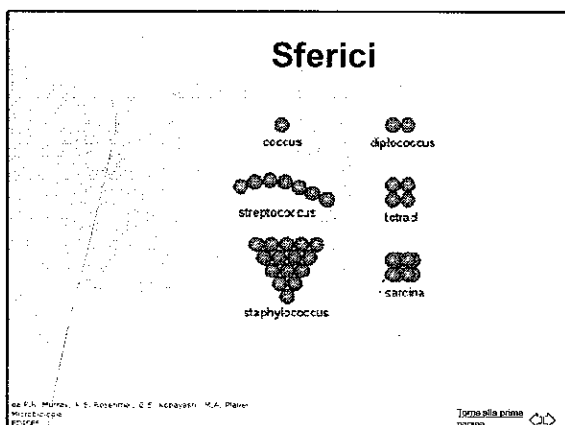
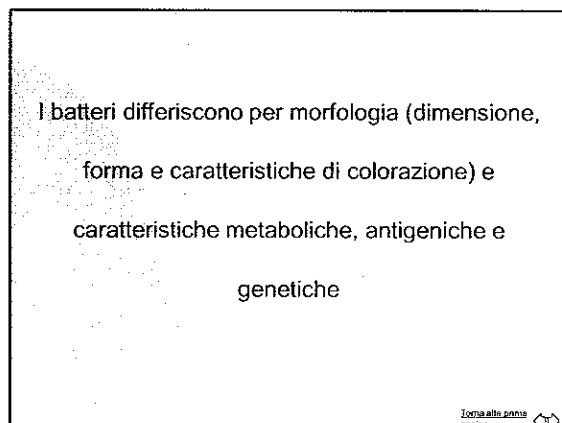
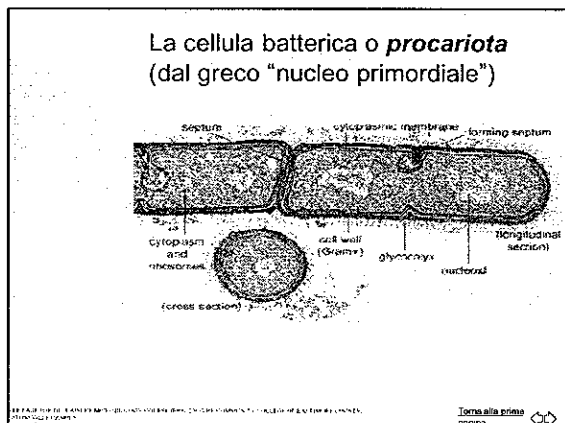
12



[illegible][illegible][illegible]

CLASSE TASSONOMICA	DESIGNAZIONE (esempio)	CLASSE TASSONOMICA	DESIGNAZIONE (esempio)
REGNO	Prokarioti	ORDINE	Spirrhuales
DIVISIONE	Gradi-cutes	FAMIGLIA	Leptocapitaceae
CLASSE	Centrobacteria	GENERE	Leptocapia
		SPECIE	<i>Leptocapia interrogans</i>

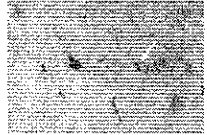




•Badula

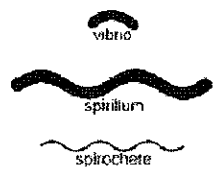


Mycobacterium tuberculosis,
M. leprae, *M. bovis* e *M. avium* complex
batteri aerobi, immobili che danno luogo a forma
filamentose



DA F. R. Murray, N. S. Tenenfelz, G. S. Tenenfelz, M. J. P. Tenenfelz
Microbiologia
© 2004

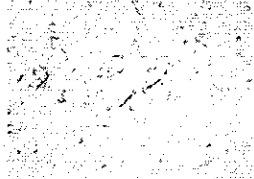
Spiraliformi



DA F. R. Murray, N. S. Tenenfelz, G. S. Tenenfelz, M. J. P. Tenenfelz
Microbiologia
© 2004

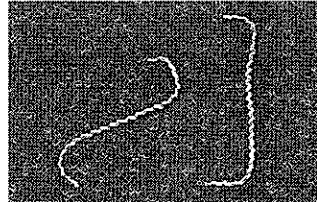


Vibrio cholerae



DA F. R. Murray, N. S. Tenenfelz, G. S. Tenenfelz, M. J. P. Tenenfelz
Microbiologia
© 2004

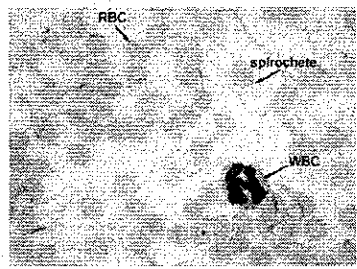
Leptospira



INFECTIONS: Causes leptospirosis. Transmitted by the urine and blood of infected rodents. Leptospira usually enters via cuts or contact with mucous membranes. It may eventually enter the lymphatics and blood and be carried to the liver.

DA F. R. Murray, N. S. Tenenfelz, G. S. Tenenfelz, M. J. P. Tenenfelz
Microbiologia
© 2004

Spirochaetales



Treponema pallidum = sifilide

DA F. R. Murray, N. S. Tenenfelz, G. S. Tenenfelz, M. J. P. Tenenfelz
Microbiologia
© 2004

•Titolo

M4

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
TrVig-ia

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
TrVig-ia

Flagelli, pili, capsula e sporulazione

Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

We will now look at the following structures located outside the cell wall of many bacteria:

- a. flagelli
- b. pili
- c. glycocalyx (capsule)

Torna alla prima pagina

Flagelli

FLAGELLI: strutture a forma di corda, formate da subunità proteiche avvolte ad elica (*flagellina*) ancorate alla membrana batterica.

Torna alla prima pagina

Filamento assiale: flagello interno presente solo nelle spirochete

Spirochete:
Treponema pallidum = sifilide
Leptospira = leptospirosi (meningite asettica, insufficienza renale e epatica)
Borrelia burgdorferi = Lyme disease (lesioni cutanee o eritema migrante)

Torna alla prima pagina

I flagelli forniscono mobilità ai batteri permettendo alla cellula di muoversi (chemiotassi) nella direzione delle sostanze nutritive o allontanarsi dalle sostanze tossiche

Per vedere questa immagine occorre QuickTime™ e un decompressore GIF.

Per vedere questa immagine occorre QuickTime™ e un decompressore GIF.

[Torna alla prima pagina](#)

Struttura del flagello

Il potenziale di membrana fornisce energia elettrochimica per il "motore" del flagello.

Per vedere questa immagine occorre QuickTime™ e un decompressore GIF.

[Torna alla prima pagina](#)

Le flagelline sono dotate di proprietà antigeniche e rappresentano l'antigene H dei batteri provvisti di motilità (e.g., *Salmonelle*, *Vibrioni*)

Funzione flagelli: chemiotassi

Diagram illustrating the chemotaxis process: increasing concentration of repellent leads to decreasing concentration of attractant, resulting in a change of direction. The diagram shows a bacterium moving towards a higher concentration of attractant (indicated by a red arrow) and away from a higher concentration of repellent (indicated by a blue arrow).

[Torna alla prima pagina](#)

PILI o FIMBRIE: strutture proteiche (pilina), lineari, a centinaia intorno al batterio che favoriscono l'adesività (nomi alternativi: lectine, evasine, aggressive)

Pili o fimbriae (frange) e cilia

Diagram showing a bacterium with pili (fringe-like structures) extending from its surface. A microscopic image of a bacterium with pili is also shown.

[Torna alla prima pagina](#)

Come fattore di adesività le punte delle fimbrie contengono delle proteine (lectine) che legano specifici zuccheri (e.g., mannosio)

Funzione dei pili: adesione.

Diagram illustrating the adhesion process: a bacterium with pili (containing lectins) is shown binding to a specific sugar (mannose) on a host cell surface. The diagram shows the pili of the bacterium interacting with the mannose residues on the host cell membrane.

[Torna alla prima pagina](#)

Escherichia coli

- Gli enterotossigeni utilizzano pili di tipo 1 e adesine CFA/I e CFA/II per aderire alla mucosa intestinale
- Gli enteroaggreganti utilizzano fimbrie GVVPQ, pili a fasce (Bfp) e intimina

[Torna alla prima pagina](#)

Adesività di *E. coli* alle cellule della mucosa urinaria

Torna alla prima pagina

Pilo sessuale o Pilo F

Torna alla prima pagina

Adesine

Adhesins are *proteins* found in the cell wall of various bacteria that bind to specific receptor molecules on the surface of host cells and enable the bacterium to adhere intimately to that cell in order to colonize and resist physical removal.

Torna alla prima pagina

Adesine

Campylobacter jejuni produces several adhesins:

- Filamentous hemagglutinin is an adhesin that allows the bacterium to adhere to galactose residues of the glycolipids on the membrane of ciliated epithelial cells of the respiratory tract.
- Pertussis toxin also functions as an adhesin. One subunit of the pertussis toxin remains bound to the bacterial cell wall while another subunit binds to the glycolipids on the membrane of ciliated epithelial cells of the respiratory tract.
- *B. Pertussis* also produces an adhesin called pertactin that further enables the bacterium to adhere to cells.

Torna alla prima pagina

CAPSULA: strato

lasso, viscoso - polisaccaridico o proteico che circonda i batteri gram+ e gram- Nel caso sia poco aderente e poco uniforme per densità e spessore, questo materiale è definito *strato mucoso* o *glicocalice*

Capsula e glicocalice

Torna alla prima pagina

Capsula

- All'esterno della parete cellulare
- Ben definita: capsula
- Non definita: glicocalice
- generalmente polisaccaridica
- Spesso assente *in vitro*
- Presente *in vivo* e protettiva

Torna alla prima pagina

Capsula

TRE FUNZIONI DELLA CAPSULA

- Adesione
- Inibizione fagocitosi e killing intracellulare
- Mimetismo immunitario

Torna alla prima pagina

In *Streptococcus mutans* permette di aderire e colonizzare lo smalto dentale ed innescare il processo cariogeno



Funzione capsula: adesione aspecifica



Torna alla prima pagina

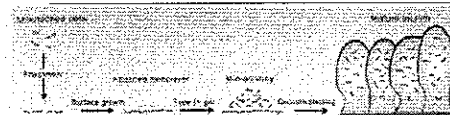
BIOFILM

Complessa struttura formata da una matrice di materiale capsulare contenente numerosi batteri che possono colonizzare ed invadere:

- Zone assai ampie di mucosa, e.g., *Pseudomonas aeruginosa* nella mucosa respiratoria
- Fasce connettivali intermuscolari, e.g., fascite necrotizzante da alcuni ceppi di *Streptococcus pyogenes*

Torna alla prima pagina

Un **biofilm** è una comunità strutturata di cellule batteriche racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta ed adesiva ad una superficie inerte o vivente.



- may protect bacteria from harmful enzymes, from changes in pH.
- can function as an adhesin, enabling the bacterium to adhere to host cells and environmental surfaces, colonize, and resist flushing.
- may contribute to virulence by protecting the bacterium against complement attack and phagocytosis and antibiotics.

Torna alla prima pagina

Tab. 16.1. Biofilm e infezioni dell'Uomo

Infezioni umane	Biofilm (specie batteriche più ricorrenti)
Cari dentali	Cocchi Gram-positivi e della (e.g., <i>Streptococcus</i>)
Periodontite	Flora batterica microbica orale (batteri anaerobi)
Otitis media	Cocchi Gram-positivi (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Infezioni muscolo-scheletriche	Cocchi Gram-positivi (e.g., <i>Staphylococcus aureus</i>)
Furtoleccole	Streptococchi Gruppo A
Infestazioni dei tessuti molli	Batteri anaerobi (e.g., <i>Bacteroides</i>)
Osteomielite	Varie specie batteriche e fungine
Endocardite	Streptococchi gruppo viridans
Polmonite associata a filtri cardiaci	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>

Torna alla prima pagina

Tab. 16.2. Biofilm come causa di infezioni e protesi

Organo coinvolto	Biofilm (specie batteriche più ricorrenti)
Lesioni orali	Cocchi Gram-positivi (e.g., <i>Streptococcus</i>)
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi
Dispositivi per la cura dentale	Streptococchi e batteri anaerobi

Torna alla prima pagina

BIOFILM-2

- Superfici connettivali come le valvole cardiache, e.g., *Streptococchi viridanti*
- Materiali inerti come fili di sutura e impianti protesici come cateteri vescicali, protesi vascolari, protesi valvolari cardiache, shunt artero-venosi, lenti a contatto

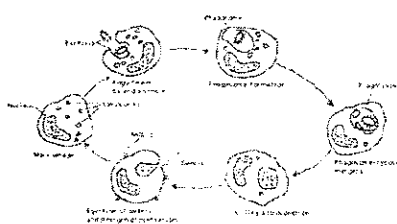
Torna alla prima pagina

Capsula

TRE FUNZIONI DELLA CAPSULA

- Adesione
- Inibizione fagocitosi e killing intracellulare
- Mimetismo immunitario

Torna alla prima pagina

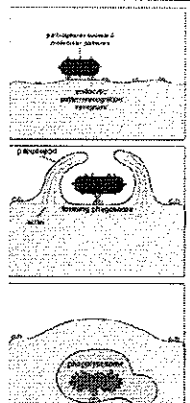


Fagocitosi e Killing microbico intracellulare

La fagocitosi e il killing microbico è quel processo operato dai leucociti polimorfonucleari, dai monociti, dai macrofagi che prevede l'attacco, l'ingestione e la distruzione dei batteri

Torna alla prima pagina

Glycoprotein molecules known as pattern-recognition receptors are found on the surface of phagocytes. They are so named because they recognize and bind to pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) - components of common molecules such as peptidoglycan, teichoic acids, lipopolysaccharide, mannans, and glucans - found in many microorganisms.



Torna alla prima pagina

OPSONIZZAZIONE

Fagocitosi e Killing intracellulare mediato da anticorpi

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso). Sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The attachment of microbes and other foreign cells to phagocytes by antibody molecules such as IgG

Torna alla prima pagina

Funzione capsula:

inibizione fagocitosi

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso). Sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The capsule covers the opsonin C3b bound to the bacterial cell wall so that it can't bind to C3b receptors (called CR1) on the surface of phagocytes.

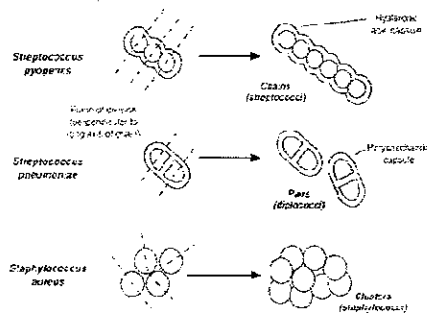
Torna alla prima pagina

Capsula

TRE FUNZIONI DELLA CAPSULA

- Adesione
- Inibizione fagocitosi e killing intracellulare
- Mimetismo immunitario

Torna alla prima pagina



Nel *Bacillus anthracis* è polipeptidica

Torna alla prima pagina

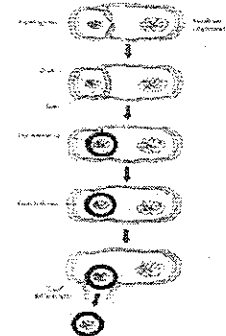
Esempi di alcuni batteri che sintetizzano la capsula

- Streptococcus pneumoniae*: agente di polmonite, meningite, otite
- Haemophilus influenzae* di tipo b: agente di meningite, otite, sinusite
- Neisseria meningitidis*: agente di meningite, meningococcemia, polmonite
- Bordetella pertussis*: agente della pertosse catarrale e parossistica
- Bacillus anthracis*: agente dell'antrace cutaneo, polmonare, gastrointestinale

Torna alla prima pagina

Endospore. Sporogenesi, processo di formazione dell'endospora

Strutture protettiva in cui il batterio sopravvive in uno stato di dormienza. Prodotta solo dai gram+
E' coinvolta nella trasmissione di alcune infezioni umane



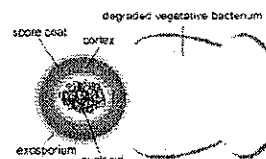
da P.K. Murray, K.S. Tenenbaum, G.S. Tenenbaum, M.A. Paller
Microbiologia
LIT005

Torna alla prima pagina

La spora

FUNZIONE DELLA SPORA

- Resiste alla penetrazione di sostanze estranee
- Resiste all'essiccamento, alle radiazioni gamma e ultraviolette
- Sopravvive al calore (anche > 100°C)
- Resiste anche per anni nell'ambiente esterno



da P.K. Murray, K.S. Tenenbaum, G.S. Tenenbaum, M.A. Paller
Microbiologia
LIT005

Torna alla prima pagina

Clostridium tetani

Bacillus anthracis

Bacillus anthracis: antrace
Clostridium tetani: tetano
Clostridium botulinum: botulismo
Clostridium perfringens: gangrena gassosa

da P.K. Murray, K.S. Tenenbaum, G.S. Tenenbaum, M.A. Paller
Microbiologia
LIT005

Torna alla prima pagina

- La spora contiene una copia completa del cromosoma, concentrazioni minime di proteine essenziali e ribisomi, alta concentrazione di calcio legato all'acido dipicolinico
- La spora ha una membrana interna, due strati di peptidoglicano e un rivestimento esterno (*coat*) proteico simil-cheratinico

[Torna alla prima pagina](#)

[Torna alla prima pagina](#)

La sporogenesi richiede 6-8 ore

[Torna alla prima pagina](#)

Germinazione della spora

In condizioni ambientali favorevoli (acqua, calore, sostanze nutritive), la spora germina liberando la cellula batterica che dallo stato vegetativo può avviarsi ad uno stato germinativo

[Torna alla prima pagina](#)

La germinazione o trasformazione delle spore in cellule allo stato germinativo richiede circa 90 minuti

[Torna alla prima pagina](#)

Spore tetaniche

[Torna alla prima pagina](#)



bacillo di piccole dimensioni
 mobile
 sporigeno
 acapsulato
 Gram + (a volte Gram -)
 le spore sono in posizione terminale, rotonde
 (forma a "mazza di tamburo")
 A differenza di altri clostridi, *C. tetani* cresce difficilmente
 in laboratorio anche perché, come stretto anaerobio, non
 tollera la presenza di ossigeno

Torna alla prima pagina

EPIDEMIOLOGIA



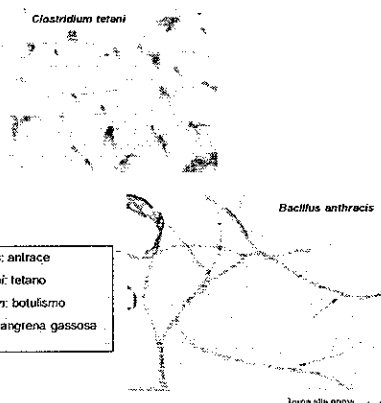
Clostridium tetani è ubiquitario.
 Colonizza il tratto gastroenterico di animali erbivori e
 dell'uomo ed è presente nel terreno.
 La forma vegetativa è sensibile alla presenza di ossigeno,
 la forma sporale sopravvive a lungo nel terreno.
 Attualmente si stima che nel mondo si verifichino un
 milione di casi/anno, con una mortalità fra il 20 e il 50%.

Torna alla prima pagina

La tossina tetanica

- Si lega a recettori nervosi periferici.
- Il frammento A risale fino alle sinapsi inibitorie dei motoneuroni bulbari e spinali, dove blocca il rilascio del mediatore chimico [GABA].
- I motoneuroni, disabilitati, inviano impulsi continui, che provocano il tetano [paralisi spastica]

Torna alla prima pagina



Clostridium tetani
Bacillus anthracis
Clostridium botulinum
Clostridium perfringens

Bacillus anthracis: antrace
 Clostridium tetani: tetano
 Clostridium botulinum: botulismo
 Clostridium perfringens: gangrena gassosa

Torna alla prima pagina

Funzione dei rivestimenti batterici

FUNZIONE	COMPONENTI
Ripelle sostanze tossiche, difende da difensori immunitari	Teica
Barriera di permeabilità	Membrana esterna e membrana citoplasmatica
Assunzione di nutrienti	Membrana e presenza di porine per il trasporto
Produzione di energia	Membrana citoplasmatica
Adesione alle cellule ospiti	Pili, pectine, capsule, fimbrie
Immunità all'ospite	Capsole, protina A
Protezione dall'ambiente esterno	Capsole, protina A
Sensibilità agli antibiotici	Enzimi della sintesi del peptidoglicano
Resistenza agli antibiotici	Membrana esterna
Motilità	Flagelli
Accoppiamento	Pili
Adesione	Pili

Torna alla prima pagina

CARATTERISTICA	GRAM-POSITIVI	GRAM-NEGATIVI
Membrana esterna	-	+
Porine	Presente	Presente
IPS	-	+
Endotelina	-	+
Acido teicoico	Presente	Ausente
Sporulazione	Alcuni ceppi	Nessuno
Capsole	Alcuni ceppi	Presente
Immunità	Presente	Presente
Adesione	Presente	Presente
Adesione all'ospite	Presente	Presente
Produzione di tossine	Alcuni ceppi	Alcuni ceppi

Torna alla prima pagina

[illegible]

NOTE

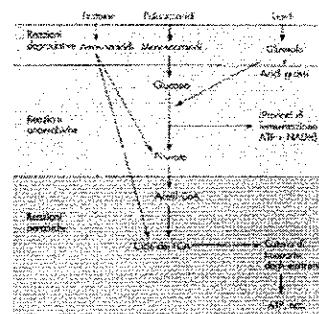
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Metabolismo e crescita batterica

METABOLISMO-1

- I batteri per la crescita hanno bisogno di una sorgente di carbonio e azoto, una sorgente di energia, acqua e vari ioni
- I batteri patogeni ricavano energia dal metabolismo di zuccheri, grassi e proteine
- In base alla fonte di carbonio utilizzato per la crescita:
 - * **autotrofi**: utilizzano solo carbonio inorganico (CO_2)
 - * **eterotrofi**: utilizzano carbonio di composti organici



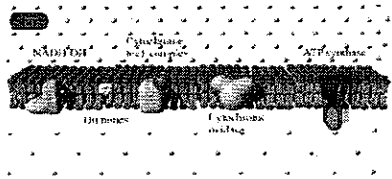
Catabolismo

Richieste batteriche per la crescita

- ossigeno (presente o assente)
- energia
- nutrienti
- temperatura ottimale
- pH ottimale

METABOLISMO-2

- **Aerobi obbligati**: cresita solo in presenza di ossigeno, e.g., *Mycobacterium tuberculosis*
- **Anaerobi obbligati**: cresita solo in completa assenza di ossigeno, e.g., *Clostridium tetani*
- **Anaerobi facoltativi**: la maggior parte dei batteri possono crescere sia in presenza che in assenza di ossigeno



Metabolismo batterico

La membrana cellulare è sede di processi biosintetici (sintesi peptidoglicano), degli enzimi e dei vettori della catena respiratoria e dei processi di fosforilazione ossidativa

Torna alla prima pagina

Aerobic Respiration = Glycolysis + Krebs Cycle/oxidative phosphorylation

- Pyruvate to CO₂
 - NAD to NADH
 - glycolysis
 - Krebs cycle
- Oxidative phosphorylation
 - NADH to NAD
 - ADP to ATP

Torna alla prima pagina

Anaerobic Respiration = Glycolysis + Fermentation

$NAD \rightarrow NADH$
 $NADH \rightarrow NAD$

ATP ↑

Torna alla prima pagina

Fermentation

$NADH \rightarrow NAD$
 Pyruvate (C3) → Short chain alcohols, fatty acids (C2-C4)

Alcol (etanolo), vari acidi (acido lattico) e gas

Torna alla prima pagina

Obligate aerobes

- grow in presence of oxygen
- no fermentation
- oxidative phosphorylation

Torna alla prima pagina

Obligate anaerobes

- no oxidative phosphorylation
- fermentation
- killed by oxygen
- lack certain enzymes
 - superoxide dismutase
 $O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
 - catalase
 $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
 - peroxidase
 $H_2O_2 \rightarrow H_2O / NAD \rightarrow NADH$

Torna alla prima pagina

Facultative anaerobes

- fermentation
- aerobic respiration
- survive in oxygen

Torna alla prima pagina

Nutrient Requirements

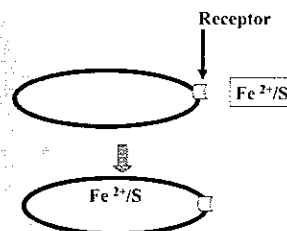
- Carbon
- Nitrogen
- Phosphorus
- Sulfur
- Metal ions (e.g. iron)

Torna alla prima pagina

Elementi essenziali, loro fonti e funzioni nei procarioti	ESEMPIO	SOURCE	FUNZIONI NEL METABOLISMO
	C	Composti organici (es. glucosio)	Fonte di energia e carbonio per la biosintesi
	H	H ₂ O	Fonte di idrogeno e ossigeno
	N	N ₂ , NH ₄ ⁺ , NO ₃ ⁻	Fonte di azoto per la sintesi di aminoacidi e nucleotidi
	P	PO ₄ ³⁻	Fonte di fosforo per la sintesi di ATP e acidi nucleici
	S	S ²⁻ , SO ₄ ²⁻	Fonte di zolfo per la sintesi di aminoacidi e coenzimi
	Mg	Mg ²⁺	Co-fattore per molti enzimi, stabilizza le membrane
	Ca	Ca ²⁺	Stabilizza le membrane, co-fattore per alcuni enzimi
	K	K ⁺	Stabilizza le membrane, co-fattore per alcuni enzimi
	Na	Na ⁺	Stabilizza le membrane, co-fattore per alcuni enzimi
	Fe	Fe ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Zn	Zn ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Cu	Cu ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Mn	Mn ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Co	Co ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Mo	Mo ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	B	B ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	I	I ⁻	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Se	Se ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	V	V ⁵⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Ni	Ni ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Cr	Cr ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Mb	Mb ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Sn	Sn ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Pb	Pb ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Ba	Ba ²⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Li	Li ⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Sc	Sc ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Y	Y ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	La	La ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Ce	Ce ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Pr	Pr ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Nd	Nd ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Pm	Pm ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Sm	Sm ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Eu	Eu ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Gd	Gd ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Tb	Tb ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Dy	Dy ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Ho	Ho ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Er	Er ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Tm	Tm ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Yb	Yb ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane
	Lu	Lu ³⁺	Co-fattore per alcuni enzimi, stabilizza le membrane

Torna alla prima pagina

Siderophores (S)



Torna alla prima pagina

Optimal growth temperature

- Mesophiles:
 - ◆ human body temperature
 - pathogens
 - opportunists
- psychrophile
 - ◆ close to freezing
- thermophile
 - ◆ close to boiling

Torna alla prima pagina

pH

- Many grow best at neutral pH
- Some can survive/grow:
 - acid
 - alkali

Torna alla prima pagina

•Badula

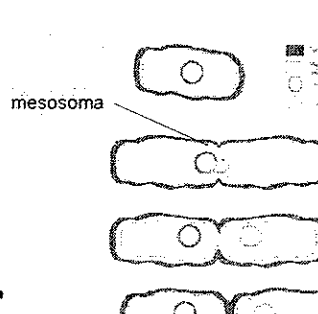


Duplicazione DNA
(semiconservativo)

OriC = origine di replicazione; *elicasi* = apre la doppia catena; *primasi* = sintetizza i primers; *Dna polimerasi* DNA dipendente

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

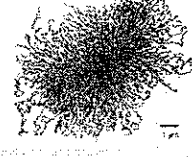
[Torna alla prima pagina](#)



Divisione della cellula batterica

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

[Torna alla prima pagina](#)



topoisomerasi

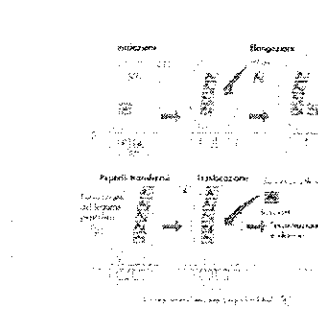
Bersaglio dei fluorochinoloni
(ciprofloxacina, norfloxacina)

DNA batterico

DNA gyrase

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

[Torna alla prima pagina](#)



Sintesi proteica batterica

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

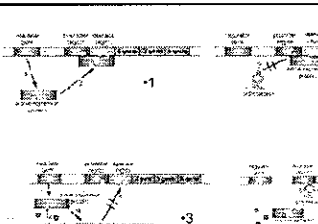
[Torna alla prima pagina](#)

La sintesi proteica è il bersaglio della seconda più vasta classe di antibiotici

- **Aminoglicosidi** (*streptomicina, gentamicina*) = legano le proteine del ribosoma 30S
- **Tetraciclina** = impediscono l'elongazione del polipeptide a livello del ribosoma 30S
- **Macrolidi** (*eritromicina*) = impediscono l'elongazione del polipeptide a livello del ribosoma 50S

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

[Torna alla prima pagina](#)

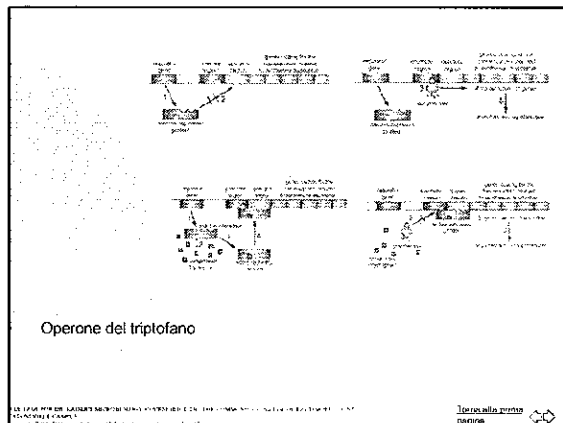


Operone del lattosio

da P.E. Murray, A.S. Eisenberg, G.S. Kobayashi, M.A. Piller
Microbiologia
ECOSSE

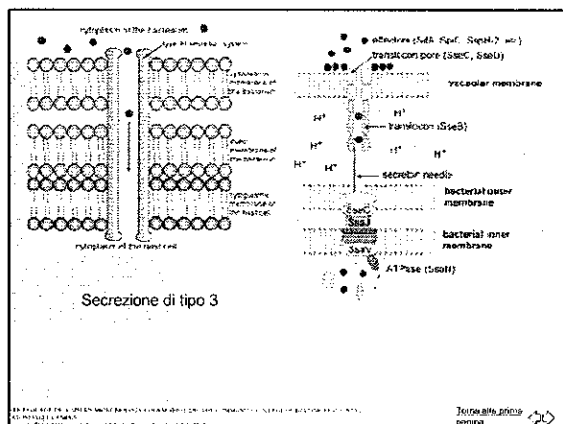
[Torna alla prima pagina](#)

•Titolo



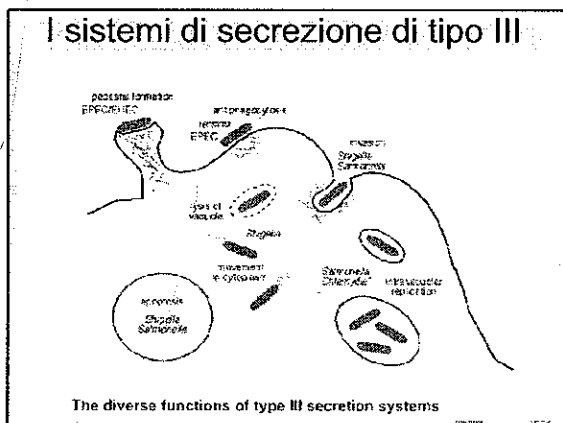
I Sistemi di Secrezione

Sistemi batterici in grado di
iniettare all'interno della
cellula ospite molecole
tossiche



Meccanismi invasivi

Depolimerizzazione
dell'actina



Fase di latenza, lag: le cellule aumentano di volume ma non di numero: i batteri si adattano al nuovo ambiente.

Fase esponenziale o logaritmica, log: i batteri si moltiplicano con un tempo di duplicazione che dipende dal ceppo e dall'ambiente.

Fase stazionaria, stat: i batteri smettono di crescere per la mancanza di metaboliti e l'accumulo di sostanze tossiche.

Fase di morte cellulare, death: la fase di declino o morte cellulare è una funzione esponenziale e si manifesta come riduzione lineare del numero di cellule vitali nel tempo. Il tasso di mortalità aumenta fino a raggiungere un livello costante.

Generation time-1

- Tempo necessario per la duplicazione della massa batterica
- Esempio
100 batteri presenti al tempo 0
e se il tempo di generazione e' di 2 hr
dopo 8 hr la massa = 100×2^4

Torna alla prima pagina

Generation time-2

For many common bacteria, the generation time is quite short, 20-60 minutes under optimum conditions.

For most common pathogens in the body, the generation time is probably closer to 5-10 hrs

Torna alla prima pagina

$$Nt = No \times 2^n$$

(*Nt*): the number of bacteria in a population at a given time
(*No*): the original number of bacterial cells in the population
(*n*): the number of divisions those bacteria have undergone during that time

For example, *Escherichia coli*, under optimum conditions, has a generation time of 20 minutes. If one started with only 10 *E. coli* (*No* = 10) and allowed them to grow for 12 hours (*n* = 36; with a generation time of 20 minutes they would divide 3 times in one hour and 36 times in 12 hours), then plugging the numbers in the formula, the number of bacteria after 12 hours (*Nt*) would be

$$10 \times 2^{36} = Nt = 687.194.767.360 \text{ E. coli}$$

Torna alla prima pagina

M6

 **Trivigila**

NOTE
 Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina 

 **Trivigila**

Genetica batterica

Torna alla prima pagina 

Materiale genetico presente nella cellula batterica

- Cromosoma batterico
- Plasmidi
- Elementi genetici trasponibili
- DNA fagico

Torna alla prima pagina 

Materiale genetico presente nella cellula batterica

- Cromosoma batterico
- Plasmidi
- Elementi genetici trasponibili
- DNA fagico

Torna alla prima pagina 

Cromosoma - 1

a.k.a. **'nucleoide'** = unico cromosoma, assenza di membrana nucleare; libero nel citoplasma
 double stranded DNA. di:
 ~750 kbp in *Mycoplasma* species

in *Escherichia coli* 5000 kbp = 5 milioni di coppie di basi per una lunghezza di 1,3 mm. Nell'uomo 23 coppie di cromosomi per 2,9x10⁹ paia di basi pari a 990 mm

Torna alla prima pagina 

Cromosoma - 2

Unico cromosoma

generalmente circolare, superspiralizzato (c.f. linear eukaryotic chromosomes)

e.g. *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces coelicolor*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

but linear chromosomes in some spirochaetes and in *Borrelia burgdorferi* (~1000 kb)

Torna alla prima pagina 

Cromosoma - 3

Mancano gli istoni

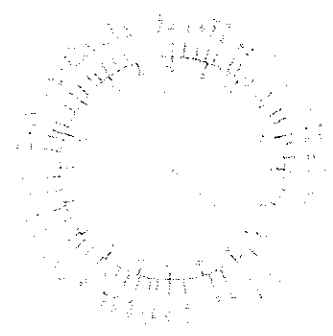
Chromosome-associated proteins, 'histone-like' proteins or 'nucleoid-associated' proteins = poliammine, come la spermina e la spermidina.

e.g. HU of *Escherichia coli*, 40,000 molecules/cell (approx. 1 molecule/100 bp of DNA)

involved in packaging the chromosome, regulating transcription

Torna alla prima pagina

Mappa cromosomica dei geni di *E. coli*



da F.A. Murray, N.S. Eisenberg, C.S. Anderson, M.A. Fraser
Microbiologia
EDISEC

Torna alla prima pagina

Comparazione fra genomi

Species	bp	genes
• <i>Haemophilus influenzae</i>	1,830,137	1,743
• <i>Campylobacter jejuni</i>	1,641,481	1,708
• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4,115,291	3,924
• <i>Neisseria meningitidis</i>	2,184,406	2,121
• <i>Escherichia coli</i>	4,639,221	4,288

Functions: 20% metabolism, 10% transport, 10% regulation & replication, 5% structural, 5% protein synthesis, 50% tra ancora sconosciute o finalizzate a meccanismi di resistenza e patogenicità

Torna alla prima pagina

Materiale genetico presente nella cellula batterica

- Cromosoma batterico
- Plasmidi
- Elementi genetici trasponibili
- DNA fagico

Torna alla prima pagina

Plasmidi batterici - 1

Elementi genetici extracromosomici

Stabili, replicazione indipendente dagli altri elementi genetici

circolari, spiralizzati,
double stranded DNA molecules

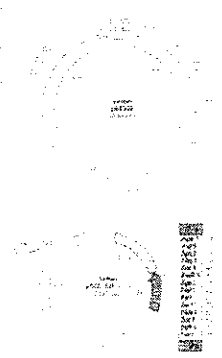


but...
linear plasmids in *Streptomyces*, *Borrelia burgdorferi*
single-stranded DNA plasmids in *Myxococcus xanthus*

Adapted from the European Microbiology Society, 2004. The European Society of Microbiology and Immunology.

Torna alla prima pagina

- Plasmidi = 1.000-200.000 coppie di basi
- Cromosoma = 1-5 milioni di coppie di basi



Plasmidi

Torna alla prima pagina

Bacterial plasmids - 2

diverse copie per cellula:

plasmidi minori (5-10 kb) 50-100 copies/cell
(1000 in some *Streptomyces* plasmids)

plasmidi maggiori (50-200 kb) 1-10 copies/cell

Gruppi di compatibilità: stesso tipo di plasmidi nella stessa specie

[Torna alla prima pagina](#)

Alcuni plasmidi denominati *plasmidi coniugativi* possiedono un set di geni (geni *tra*, da trasferimento) che sono in grado di promuovere il loro trasferimento in cellule diverse (trasmissione orizzontale) attraverso un ponte citoplasmatico

[Torna alla prima pagina](#)

I plasmidi codificano per funzioni non indispensabili alla sopravvivenza della cellula batterica, ma garantiscono notevoli vantaggi in particolari condizioni di crescita

[Torna alla prima pagina](#)

Principali funzioni dei plasmidi di interesse medico-1

Coniugazione: *Plasmide F*, meccanismo di trasferimento genico

Resistenza agli antibiotici: *Plasmidi R*

- degradazione enzimatica (e.g. penicillina)
- modificazioni enzimatiche (e.g. cloramfenicolo)
- alterata permeabilità (e.g. tetracicline)
- alterazione del target (e.g. streptomicine)
- via metabolica alternativa (e.g. sulfamidici)

[Torna alla prima pagina](#)

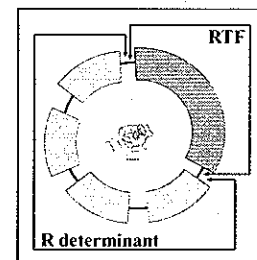
Principali funzioni dei plasmidi di interesse medico-2

- **Virulenza:** fattori di invasione, produzione tossine e colicine
- **Metabolismo e Catabolismo:**
e.g., produzione di siderofori

[Torna alla prima pagina](#)

Struttura del plasmide R

- RTF = fattore di trasferimento (geni *tra*)
- determinanti R
 - ◆ Geni resistenza
 - ◆ Trasposoni



[Torna alla prima pagina](#)

Materiale genetico presente nella cellula batterica

- Cromosoma batterico
- Plasmidi
- Elementi genetici trasponibili
- DNA fagico

Torna alla prima pagina

Elementi Genetici Trasponibili

- Definizione: Segmenti di DNA mobili in grado di traslocare nell'ambito della stessa cellula
- Properties
 - ♦ "Random" movement
 - ♦ Not capable of self replication
 - ♦ Transposition mediated by site-specific recombination
 - Transposase
 - ♦ Transposition may be accompanied by duplication

Torna alla prima pagina

Elementi Genetici Trasponibili

Sequenze di Inserzione (IS)

Trasposoni (Tn)

Torna alla prima pagina

LE SEQUENZE DI INSERZIONE (IS)

Insertion sequences (IS)

- * 1300-1500 bp
- * codificano per le *trasposasi* (Tnp)
- * sequenze palindromiche

Torna alla prima pagina

Sequenze di Inserzione (IS)

- Insertion sequences (IS)
 - ♦ Definizione: elementi genici che possiedono soli i geni per la propria traslocazione
 - ♦ Nomenclature - IS1
 - ♦ Structure

ABCDEFG Transposase GFEDCBA
- Importance
 - Mutation
 - Plasmid insertion
 - Phase variation

Torna alla prima pagina

TRASPOSONI (Tn)

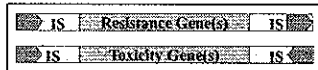
- * elementi genici mobili piu' grandi delle IS (superiori alle 2000 coppie di basi)
- * oltre ai geni per la propria traslocazione trasportano altri geni

[picture]

Torna alla prima pagina

Trasposoni

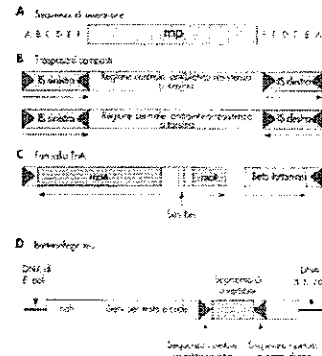
- ◆ Elementi che contengono altri geni (resistenza, virulenza) oltre quelli della traslocazione
- ◆ Nomenclature - Tn10
- ◆ Structure
 - Composite Tns



Importance

- resistenza antibiotici
- Fattori di virulenza

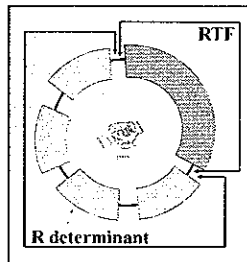
Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

Struttura del plasmide R

- RTF = fattore di trasferimento
- determinanti R
 - ◆ Geni resistenza
 - ◆ Trasposoni



Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Elementi Invertibili

Elementi genici trasponibili: codificano per un enzima (*DNA-invertasi*) che permette di invertire con una rotazione di 180° la posizione dell'elemento nell'ambito dello stesso sito di inserzione.

Torna alla prima pagina

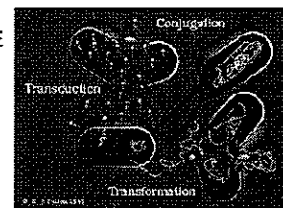
Scambio genetico nelle cellule procariote

La maggior parte dei batteri patogeni possono scambiare materiale genetico andando incontro a fenomeni di ricombinazione genica omologa e non omologa

Torna alla prima pagina

Tre meccanismi di trasferimento di DNA batterico

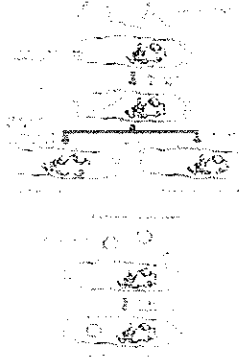
- TRASFORMAZIONE
- CONIUGAZIONE
- TRASDUZIONE



Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Trasformazione:
acquisizione di nuovi marcatori genetici attraverso l'incorporazione di DNA esogeno

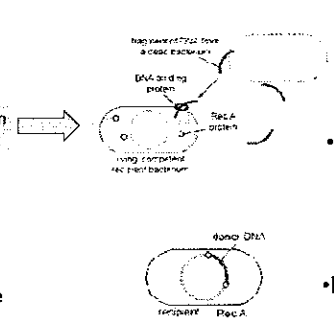


da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

[Torna alla prima pagina](#)

Il batterio ricevente è un batterio competente

Punti chiave della Trasformazione



•A

•B

da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

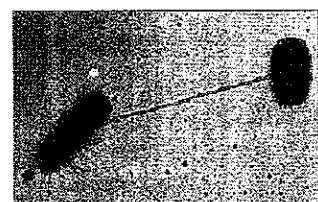
[Torna alla prima pagina](#)

Fattori salienti della trasformazione

- * In Gram positive bacteria such as *Bacillus* and *Streptococcus pneumoniae* competence occurs in late logarithmic phase
- * In the Gram negative bacteria *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*, cells are competent throughout the growth cycle
- * In *Haemophilus influenzae*, a 29bp long recognition sequence occurs over 1500 times in the chromosome

da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

[Torna alla prima pagina](#)



Coniugazione

Scambio di materiale genetico da un batterio donatore ad un batterio ricevente attraverso il pilo F

da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

[Torna alla prima pagina](#)

Key Words della coniugazione

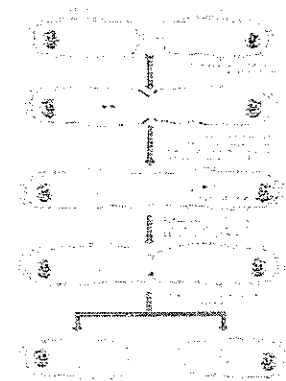
- Plasmide F
- Plasmidi coniugativi
- Geni *tra* che codificano per il pilo
- Modello di replicazione del *rolling circle*

da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

[Torna alla prima pagina](#)

oriT = origine del trasferimento

Trasferimento genetico del plasmide F tramite coniugazione



da F. Murray, K.S. Rosenzweig, G.S. Kobayashi, M.A. Pater
Microbiologia
EDISES

[Torna alla prima pagina](#)

CONIUGAZIONE

[Torna alla prima pagina](#)

Formazione di una cellula F+

- Pair formation
 - Conjugation bridge
- DNA transfer
 - ♦ Origin of transfer
 - ♦ Rolling circle replication

[Torna alla prima pagina](#)

Integrazione del plasmide F nel cromosoma batterico (Hfr = High Frequency of Recombination)

- Integrated (Hfr)
 - ♦ Characteristics of Hfr x F- crosses
 - F rarely becomes Hfr while Hfr remains Hfr
 - High transfer of certain donor chromosomal genes

[Torna alla prima pagina](#)

Punti chiave della coniugazione

[Torna alla prima pagina](#)

Struttura del fattore R

- RTF
 - ♦ Conjugative plasmid
 - ♦ Transfer genes
- R determinant
 - ♦ Resistance genes
 - ♦ Transposons

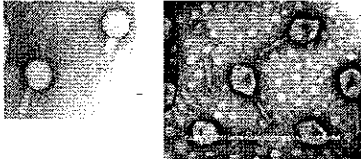
[Torna alla prima pagina](#)

Conjugation

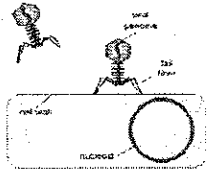
- Significance
 - ♦ Gram - bacteria
 - Antibiotic resistance
 - Rapid spread
 - ♦ Gram + bacteria
 - Production of adhesive material by donor cells

[Torna alla prima pagina](#)

FAGO: virus batterico



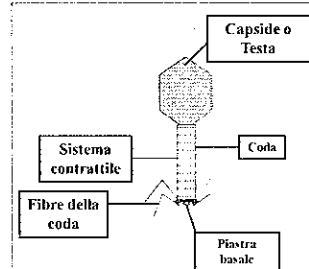
TRASDUZIONE:
ricombinazione genetica attraverso un'infezione fagica



Torna alla prima pagina

Struttura e composizione del fago

- Composition
 - ◆ Nucleic acid
 - Genome size
 - Modified bases
 - ◆ Protein
 - Protection
 - Infection
- Structure (T_4)
 - ◆ Size
 - ◆ Head or capsid
 - ◆ Tail



Torna alla prima pagina

Due tipi di infezione:

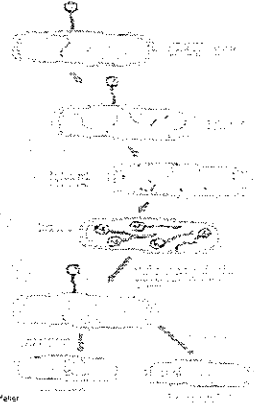
Ciclo litico: infezione con fagi virulenti e conseguente lisi cellulare

Ciclo lisogeno: infezione con fagi temperati ed integrazione del genoma virale (*profago*) nel genoma batterico senza lisi cellulare

Il ciclo lisogeno può trasformarsi in ciclo litico con l'uscita del profago dal genoma

Torna alla prima pagina

Infezione litica

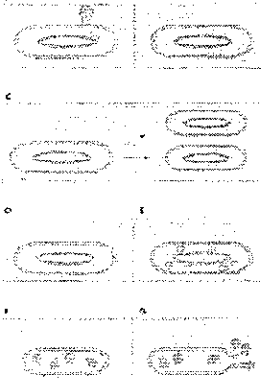


Torna alla prima pagina

IMMUNITA' FAGICA:

durante lo stato lisogeno la cellula batterica e' immune da infezioni di altri fagi dello stesso tipo. del fago integrato

Infezione lisogena di un batterio con un fago temperato



Torna alla prima pagina

Trasduzione

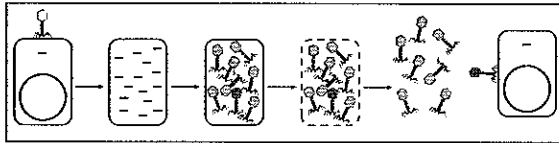
2 tipi di Trasduzione.

- **Generalizzata (associata al ciclo litico):** trasduzione nella quale ogni gene batterico puo' essere potenzialmente trasferito

Torna alla prima pagina

Trasduzione generalizzata

- Infection of Donor
- Phage replication and degradation of host DNA
- Assembly of phages particles
- Release of phage
- Infection of recipient
- Legitimate recombination



ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION MAY BE REPRODUCED OR TRANSMITED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.

Torna alla prima pagina

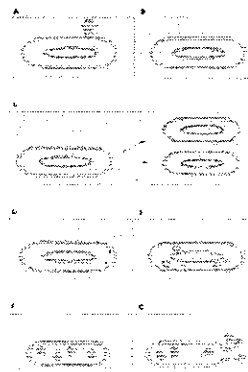
Trasduzione

Specializzata (associata al ciclo lisogeno) trasduzione nella quale specifici geni batterici sono trasferiti

Torna alla prima pagina

Punti chiave:
D: escissione del profago
G: formazione di particelle infettanti

Infezione lisogenica
di un batterio con
un fago temperato

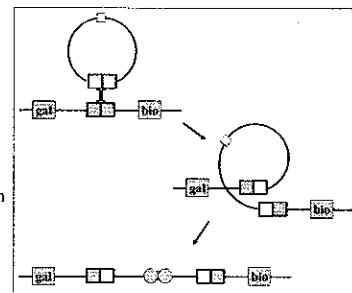


© P. E. Murray, K. S. Rosenthal, G. S. Tachibana, M. A. Pfaller
Microbiologia
EDISES

Torna alla prima pagina

Eventi della lisogenia

- Site-specific recombination
 - ♦ Phage coded enzyme
- Repression of the phage genome
 - Repressor protein
 - Specific
 - Immunity to superinfection

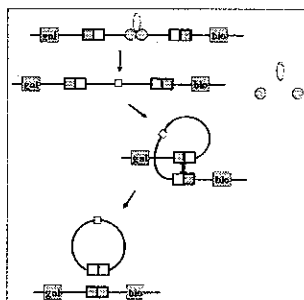


ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION MAY BE REPRODUCED OR TRANSMITTED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.

Torna alla prima pagina

Uscita dalla lisogenia

- Induction
 - ♦ Adverse conditions
- Role of proteases
 - ♦ recA protein
 - ♦ Destruction of repressor
- Gene expression
- Excision
- Lytic growth

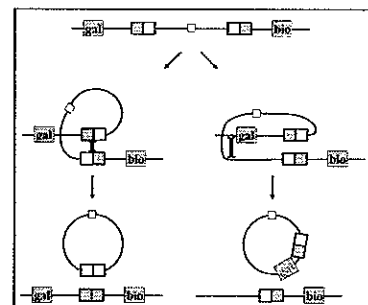


ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION MAY BE REPRODUCED OR TRANSMITTED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.

Torna alla prima pagina

Trasduzione specializzata:

- Excision of the prophage
- Replication and release of phage
- Infection of the recipient
- Lysogenization of the recipient
 - ♦ Legitimate recombination also possible



ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION MAY BE REPRODUCED OR TRANSMITTED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, ELECTRONIC OR MECHANICAL, INCLUDING PHOTOCOPYING, RECORDING, OR BY ANY INFORMATION STORAGE AND RETRIEVAL SYSTEM.

Torna alla prima pagina

Significato della lisogenia

- **CONVERSIONE FAGICA:** batteri che assumono nuovi caratteri fenotipici quando vengono lisogenati con un profago ricombinato (contenenti geni di origine batterica)

Torna alla prima pagina

Significato della lisogenia-1

- **ESEMPI DI CONVERSIONE FAGICA:**
 - La trasformazione di batteri avirulenti in batteri produttori di tossine, eg. *Corynebacterium diphtheriae* (fago beta con proteina Tox)
 - Amplia il corredo di tossine batteriche, eg. *Clostridium botulinum* (almeno due delle sette tossine botuliniche), *Streptococcus pyogenes* (alcune tossine pirogeniche)

Torna alla prima pagina

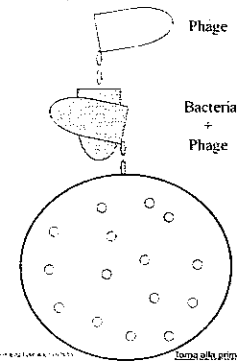
Significato della lisogenia-2

- **ESEMPI DI CONVERSIONE FAGICA:**
 - Modificazioni antigeniche che si riscontrano in alcune salmonelle, shigelle ed altri batteri

Torna alla prima pagina

Assay for Lytic Phage

- **Plaque assay**
 - ◆ Method
 - ◆ Plaque forming unit (pfu)
 - ◆ Measures infectious particles



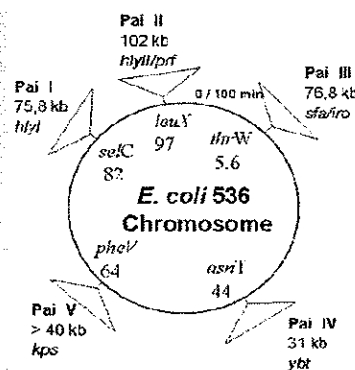
Torna alla prima pagina

Isole di Patogenicità' (Pathogenicity Islands, PAI)

- * Gruppo di geni che codificano per peculiari proprietà patogene
- * Riuniti in precisi segmenti di DNA genomico (isole)
- * Caratterizzano la patogenicità di batteri di una stessa specie differenziandoli da batteri non patogeni

Torna alla prima pagina

Localizzazione delle PAI sul cromosoma di *E. coli*



Torna alla prima pagina

1. contengono un solo gene ("islet") oppure molti geni di virulenza
2. sono assenti nei corrispondenti ceppi avirulenti
3. il contenuto in G/C è diverso dal resto del cromosoma
4. presentano alle estremità sequenze ripetute/ inserzione
5. contengono "geni mobili" (transposoni...)
6. sono instabili

Torna alla prima pagina

1. sistemi di escrezione
2. interferenza con il sistema immune
3. adesività e colonizzazione
4. modulatori di funzioni della cellula ospite
5. internalizzazione
6. sopravvivenza/moltiplicazione intracellulare
7. sottrazione di nutrienti (es: ferro)

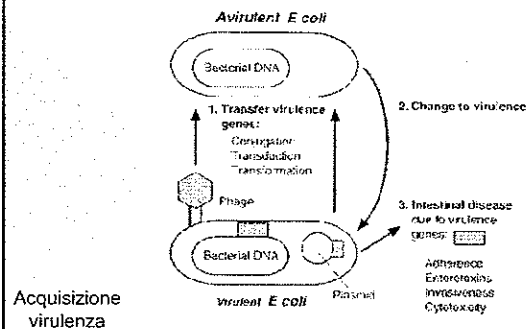
Torna alla prima pagina

TABLE 7-2 Genetic Basis for Virulence of Selected Bacterial Pathogens

Genes Located on	Bacterial Pathogen	Virulence Factor
Chromosomes	<i>Vibrio cholerae</i>	Enterotoxin
	<i>Stenotrophomonas dysenteriae</i>	Enterotoxin, invasiveness
	<i>Shigella</i>	Enterotoxin, invasiveness
	<i>Legionella pneumophila</i>	Enterotoxin, invasiveness
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enterotoxin A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A, B
Plasmids	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
Endonucleases	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
Transposons	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B
	<i>Shigella dysenteriae</i>	Enterotoxin A, B

* Transposable genetic elements located on plasmids that also encode for virulence factors

Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

M7

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

**Meccanismi
di patogenesi batterica:**

le tappe del processo infettivo

Torna alla prima pagina

I postulati di Koch (1890)

-  •The bacterium must be present in every case of the disease.
-  •The bacterium must be isolated from the diseased host & grown in pure culture.
-  •The specific disease must be reproduced when a pure culture of the bacterium is inoculated into a healthy susceptible host.
-  •The bacterium must be recoverable from the experimentally infected host.

Torna alla prima pagina

Limitations of Koch's postulates (2003)
Koch's postulates remain a useful benchmark in judging whether there is a causal relationship between a particular bacterium and a clinical syndrome. However, their usefulness is limited by the various factors:

- A bacterium that is usually part of the normal flora or is common in the environment may become a pathogen in certain situations
- Some bacteria that are part of the normal flora acquire extra virulence factors, making them pathogenic, eg certain strains of *E. coli* can cause diarrhoeal disease, UTI or meningitis.
- Some bacteria that are part of the normal flora can cause disease if they gain access to deep tissues by trauma, surgery, insertion of intravascular lines etc, e.g. *Staphylococcus aureus*
- In immunocompromised patients many free-living bacteria and components of the normal flora can cause disease, especially if introduced into deep tissues, e.g. *Serratia marcescens*
- Not all of those infected or colonised by a pathogenic bacterium will develop disease—subclinical infection is usually more common than clinically obvious infection.
- Some bacteria are not culturable in vitro (e.g. *Mycobacterium leprae*) or there may be no suitable animal model of infection.

Some syndromes defined by pathogen
typhoid fever
legionnaires disease
tuberculosis
diphtheria
cholera

Some syndromes defined by site
urinary tract infection (UTI)
pharyngitis
pneumonia
septicaemia
endocarditis
meningitis
osteomyelitis

Torna alla prima pagina

Pathogens

- **Epidemia**
 - ◆ **Persone sane**
 - ◆ **Malattie da patogeni stretti:**
tubercolosi, gonorrea, tularemia (o febbre da zecca da *Francisella tularensis*), malaria

Torna alla prima pagina

Opportunistic infections

- Pazienti immunocompromessi
- Batteri facenti parte della:
 - ♦ Normale flora
 - ♦ Ambiente (aria, acqua, cibo suolo)

Torna alla prima pagina

Opportunists - normal flora

- Skin
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *S. epidermidis*
 - *Propionibacterium acnes*
- Intestine
 - *Bacteroides*
 - * high numbers
 - *Enterobacteriaceae*
 - * low number

Torna alla prima pagina

Opportunists in hospital

- Nosocomiali: ad es., l'ospedalizzazione può portare alla sostituzione di normali microrganismi avirulenti dell'orofaringe con bacilli gram negativi (*Klebsiella* e *Pseudomonas species*) che possono causare polmoniti

Torna alla prima pagina

VIRULENZA: grado di patogenicità di un batterio

POTERE PATOGENO: è la risultante di vari fattori che permettono al microrganismo patogeno di invadere e moltiplicarsi con conseguente danneggiamento dell'organismo ospite

Torna alla prima pagina

Patogenicità

- fattori di virulenza
- carica batterica (numero iniziale di batteri che infettano)
- stato di salute, in particolare immunitario, dell'ospite

Torna alla prima pagina

Tappe del processo infettivo (una vecchia classificazione)

- Ingresso
- Adesione
- Invasione dei tessuti
- Diffusione
- Danno

Torna alla prima pagina

La patogenicità: la colonizzazione batterica nell'ospite

La colonizzazione (capacità di invadere e moltiplicarsi) è la risultante dei meccanismi di virulenza che permettono al batterio di:

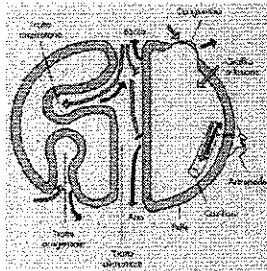
1. **Aderire** alle cellule dell'ospite;
2. **Invadere** i tessuti dell'ospite;
3. **Resistere** all'immunità innata ;
4. **Evadere** l'immunità adattiva
5. **Competere** per i nutrienti.

Meccanismi di virulenza

- Adesione
- Irritazione
- Prodotti metabolici dalla crescita batterica (gas, acidi)
- Tossine
 - Enzima degradativi
 - Tossine o struttura A-B
- Endotossine
- Superantigeni
- Induzione di una risposta infiammatoria eccessiva
- Elusione della "clearance" fagocitica ed immunitaria
- Resistenza agli antibiotici

Vie di accesso al corpo umano

Le superfici corporee come siti d'infezione e di diffusione batterica



La maggior parte delle infezioni è causata da patogeni opportunisti facenti parte della normale flora microbica apatogena dell'individuo (*S. aureus*, *E. coli*, *Candida albicans*) che scatenano malattia quando ad esempio introdotti in un sito non protetto (circolo ematico, tessuti) o a causa di terapie o immunocompromissioni

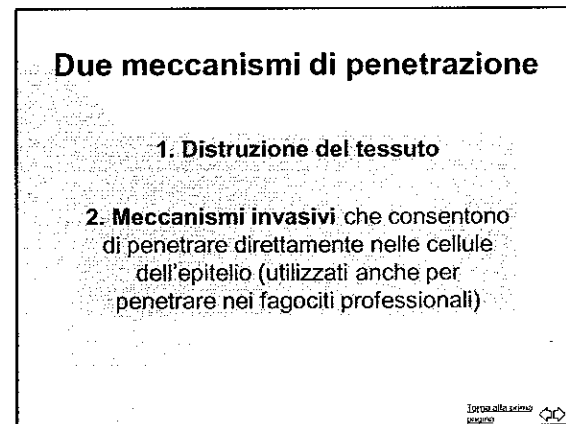
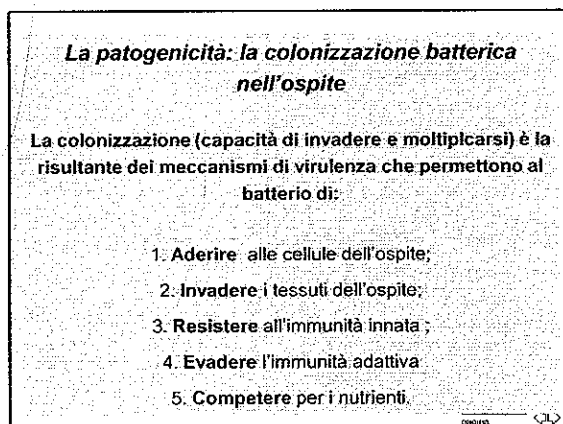
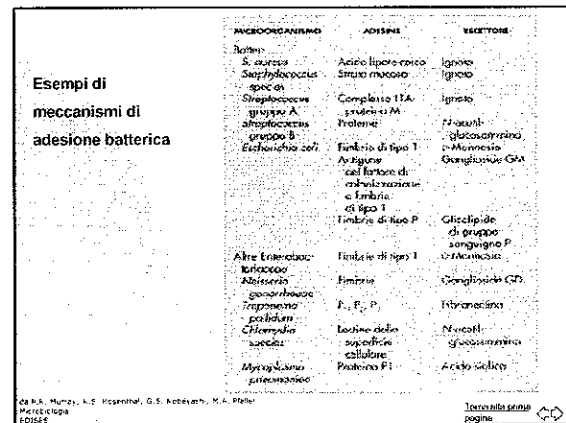
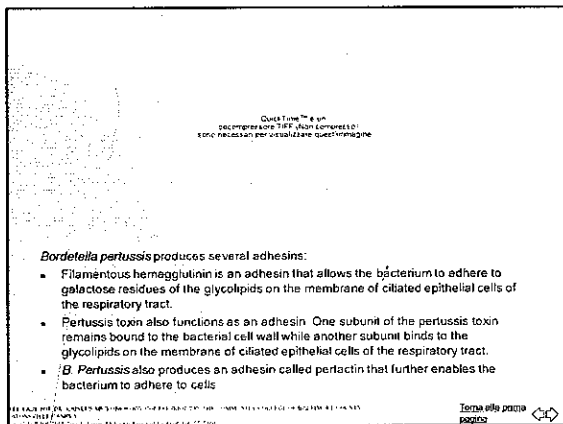
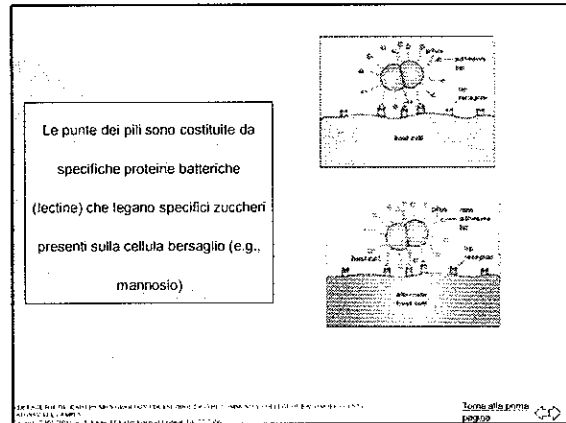
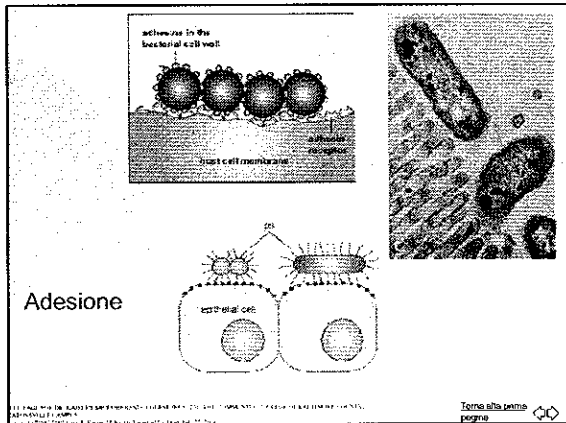
Siti di ingresso per i batteri

VIA	ESIMPI
Ingestione	<i>Salmonella</i> species, <i>Shigella</i> species, <i>Toxigena</i> species, <i>Escherichia coli</i> , <i>enterocolitica</i> , <i>Vibrio</i> species, <i>Campylobacter</i> species, <i>Clostridium</i> <i>botulinum</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria</i> species, <i>Bacillus</i> species
Inalazione	<i>Mycobacterium</i> species, <i>Ascaris</i> species, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , unidentified species, <i>Emmetella</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia</i> <i>pneumoniae</i>
Penetrazione diretta	
Trauma	<i>Clostridium botuli</i>
Acidi da iniezione	<i>Streptococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i>
Percute d'ortopedico	<i>Rickettsia</i> species, <i>Brucella</i> species, <i>Coccidia</i> species, <i>Francisella</i> species, <i>Bordetella</i> species, <i>Yersinia pestis</i>
Trasmissione sessuale	<i>Neisseria gonorrhoea</i> , <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Trasplacentare	<i>Treponema pallidum</i>

La patogenicità: la colonizzazione batterica nell'ospite

La colonizzazione (capacità di invadere e moltiplicarsi) è la risultante dei meccanismi di virulenza che permettono al batterio di:

1. **Aderire** alle cellule dell'ospite;
2. **Invadere** i tessuti dell'ospite;
3. **Resistere** all'immunità innata ;
4. **Evadere** l'immunità adattiva
5. **Competere** per i nutrienti.



1. Distruzione del tessuto connettivo attraverso la produzione di esoenzimi

• Helps bacterial dissemination

Ialuronidasi: idrolizza gli acidi ialuronici, i mucopolisaccaridi acidi presenti nella matrice acellulare del tessuto connettivo (*S. aureus*)

Pneumofisina: di *S. pneumoniae* che distrugge le cellule epiteliali ciliate del polmone

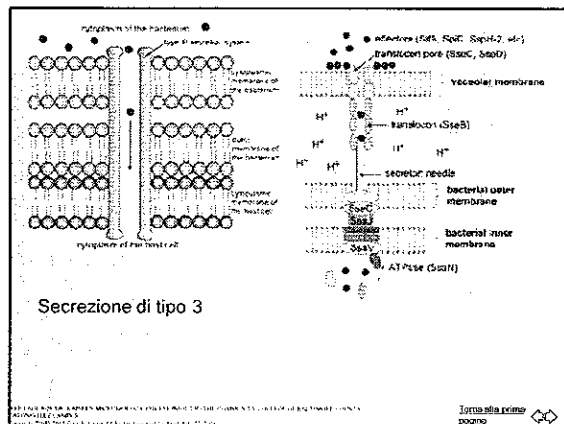
Mucinasasi: di *H. pylori* che degrada la mucosa gastrica

Torna alla prima pagina

I Sistemi di Secrezione

Sistemi batterici in grado di iniettare all'interno della cellula ospite molecole tossiche

Torna alla prima pagina



Shigella Passing Through the Mucous Membrane and Invading Mucosal Epithelial Cells

Quoted "in" or "recombinant" (if not compressed) and released per published methodology

A proposed model for invasion of epithelial cells of the colon.

- 1) The *Shigella* first cross the mucosa by passing through specialized cells called M cells. The M cell passes the *Shigella* on to a macrophage from which it subsequently escapes - possibly by inducing apoptosis, a programmed cell suicide.
- 2) The *Shigella* then uses its invasins to enter the mucosal epithelial cells from underneath. The invasins cause actin polymer rearrangements in the cell's cytoskeleton resulting in the bacterium being engulfed and placed in an endocytic vesicle in a manner similar to phagocytic cells. Once inside, the *Shigella* escape from the vacuole into the cytoplasm and multiply.
- 3) The *Shigella* are able to move through the host cell and spread to adjacent host cells by a unique process called actin-based motility. In this process, actin filaments polymerize at one end of the bacterium, producing comet-like tails that propel the *Shigella* through the cytoplasm of the host cell.
- 4) When they reach the boundary of that cell, the actin filaments push the *Shigella* across that membrane and into the adjacent cell.

Torna alla prima pagina

Tappe del processo infettivo

Diffusione

Il superamento delle barriere epiteliali comporta la penetrazione nei tessuti subepiteliali e, per alcuni batteri, il raggiungimento dei linfonodi, il passaggio nel circolo linfatico e quindi nel circolo ematico

Torna alla prima pagina

Batteremia:

quando batteri responsabili di processi morbosi localizzati (polmoniti, enteriti) invadono, anche se transitoriamente, il circolo ematico



Torna alla prima pagina

Setticemia:
quando si instaura una costante e
massiccia presenza di batteri in circolo
(e loro prodotti tossici)



Torna alla prima
pagina

Nel processo di diffusione il batterio deve
necessariamente sviluppare meccanismi
di evasione delle difese dell'ospite

Torna alla prima
pagina

M8

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
Tor Vergata

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
Tor Vergata

**Meccanismi di patogenesi batterica:
l'interazione con i meccanismi di difesa dell'ospite**

Torna alla prima pagina

PATOGENESI BATTERICA

Interazione ospite-parassita:

- Commensalismo
- Mutualismo
- Parassitismo

Torna alla prima pagina

Patogenesi

- **Commensalismo**
 - Relazione simbiotica dove un organismo, commensale, trae da essa beneficio, mentre l'altro, l'ospite, non ne viene né danneggiato né favorito. Es. *E.coli* nel Colon
- **Mutualismo**
 - Tipo di relazione dalla quale derivano benefici reciproci per entrambi i partner e dove i membri sono metabolicamente dipendenti l'uno dall'altro.

Torna alla prima pagina

Rapporto ospite-microrganismo

- **Contaminazione:** l'ospite entra in contatto con un microrganismo che raggiunge le superfici cutanee o mucose
- **Colonizzazione:** la presa di possesso di un distretto superficiale dell'ospite dove il microrganismo trova condizioni idonee per il proprio insediamento.
- **Infezione:** indica l'insediamento dei microrganismi nell'ospite che stabiliscono un rapporto di equilibrio con le difese dell'ospite generalmente senza causare danno, ma lasciando una traccia nel sistema immunitario. Le infezioni sono definite: acute autolimitanti, croniche o persistenti e latenti.

Torna alla prima pagina

Rapporto ospite-microrganismo

- **Malattia:** è la moltiplicazione dei microrganismi nell'ospite in grado di causare danno.
- La capacità d'indurre la malattia, o **PATOGENICITA'**, è la risultante di vari fattori e meccanismi che permettono al microrganismo patogeno di invadere i tessuti di un organismo e di moltiplicarvi, alterando il funzionamento dell'organismo ospite attraverso la produzione di una o più sostanze tossiche specifiche.

La *patogenicità* è caratterizzata da:

- fattori e meccanismi di virulenza
- carica batterica (numero iniziale di batteri infettanti)
- stato di salute, in particolare immunitario, dell'ospite.

Torna alla prima pagina

Rapporto ospite-microrganismo

- **I principali meccanismi di virulenza batterica**
 - Adesione
 - Invasione
 - Produzione di metaboliti tossici legati alla crescita batterica (gas, acidi)
 - Produzione di tossine, in particolare:
 - Enzimi degradativi
 - Esotossine
 - Endotossine
 - Superantigeni
 - Induzione di una risposta infiammatoria eccessiva
 - Elusione della risposta immunitaria
 - Resistenza agli antibiotici

Torna alla prima pagina

Rapporto ospite-microrganismo

- La **persistenza** è la permanenza a tempo indefinito di un microrganismo nell'ospite in assenza di danni conclamati (latenza clinica). E' possibile che si verifichi una riattivazione del processo infettivo, con il passaggio dallo stato di infezione a quello di malattia. Ad esempio, il *Mycobacterium tuberculosis*, a seguito di una infezione primaria, può persistere per anni in maniera latente e silente nell'organismo (polmone, linfonodi). La riattivazione e passaggio a malattia potranno avvenire per una riduzione dell'immunità cellulo mediata, evento comune con l'avanzare dell'età.
- La fase di **portatore** è una forma di persistenza che può instaurarsi nell'organismo dopo il superamento di una malattia

Torna alla prima pagina

LE TAPPE DEL PROCESSO INFETTIVO

- Sono:
1. **Ingresso**
 2. **Adesione, colonizzazione, moltiplicazione e invasione dei tessuti**
 3. **Elusione delle risposte immunitarie**
 4. **Produzione del danno (tossigenicità dei batteri)**

Torna alla prima pagina

I meccanismi di difesa dell'ospite

Infiammazione

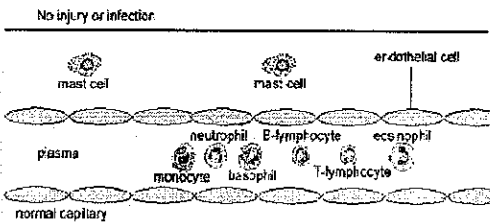
Torna alla prima pagina

INFIAMMAZIONE ACUTA

Meccanismo di difesa precoce finalizzato nel contenere l'infezione e prevenirne la diffusione dal sito iniziale. E' il segnale per successive risposte immunitarie specifiche.

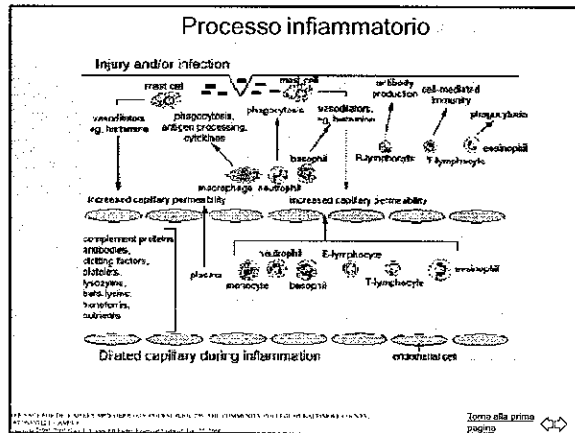
Torna alla prima pagina

Situazione di normalità



mast cells (mastociti): distribuite in prossimità dei vasi sanguigni sono ricche di granuli contenenti i mediatori dell'infiammazione

Torna alla prima pagina



I meccanismi di difesa dell'ospite

Immunità innata

Immunità acquisita

Torna alla prima pagina

IMMUNITA' INNATA

The innate immune responses involve:

- phagocytic cells (neutrophils, monocytes and macrophages);
- cells that release inflammatory mediators (basophils, mast cells, and eosinophils);
- natural killer cells (NK cells); and
- molecules such as complement proteins, acute phase proteins, cytokines and antibodies

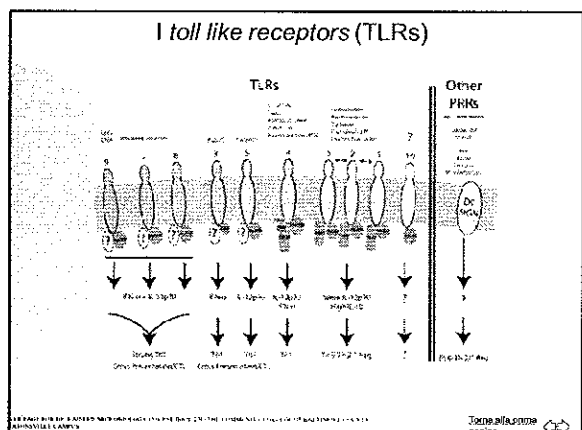
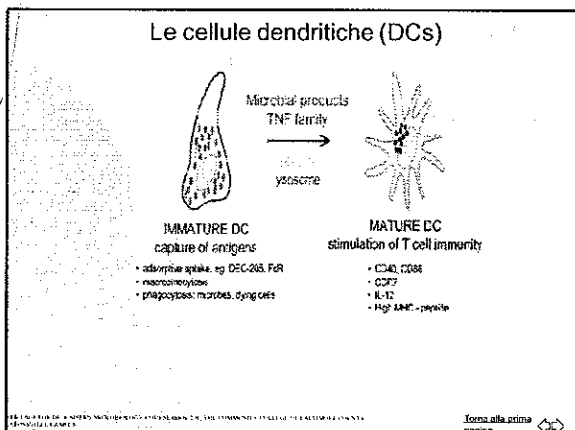
Torna alla prima pagina

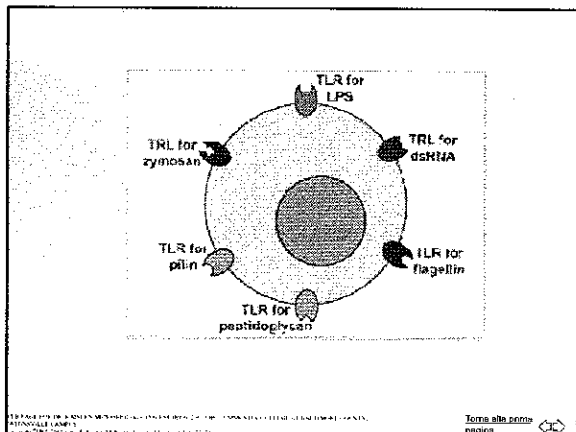
IMMUNITA' ACQUISITA

Acquired immunity usually improves upon repeated exposure to a given infection and involves:

- antigen-presenting cells (APCs) such as macrophages and dendritic cells;
- the proliferation of antigen-specific B-lymphocytes;
- the proliferation of antigen-specific T-lymphocytes;
- and
- the production of antibody molecules, cytotoxic T-lymphocytes (CTLs), and cytokines.

Torna alla prima pagina





Ruolo delle DCs nell'immunità innata

Toll-Like Receptors Responding to Lipopolysaccharide (LPS) from the Gram-Negative

Cell Wall

1) The lysis of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. (2) The LPS binds to a pair of TLR-4s on the macrophage. (3&4) This enables regulatory molecules within the cell - Mal, MyD88, Tram, and Trif - to trigger reactions that activate a master regulator of inflammation called NF-kappa B. Activated NF-kappa B enters the cell's nucleus and switches on genes coding for cytokines such as: a. Interleukin-1 (IL-1) and Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) enhance inflammatory responses. b. Interleukin-6 (IL-6) aids in the ability of white blood cells to leave the blood vessels and enter the tissue; a chemotactant for phagocytes. c. Interleukin-8 (IL-8) promotes B-lymphocyte activity, and d. Interleukin-12 (IL-12) promotes T-lymphocyte activity. (5)

Copyright © Gary E. Kaiser. Tutti i diritti sono riservati. [Torna alla prima pagina](#)

Ruolo delle DCs nell'immunità acquisita-1

Binding of Peptide Epitopes from Exogenous Antigens to

MHC-II Molecules

Exogenous antigens are those from outside cells of the body. Examples include bacteria, free viruses, yeasts, protozoa, and toxins. These exogenous antigens enter antigen-presenting cells or APCs (macrophages, dendritic cells, and B-lymphocytes) through phagocytosis. The microbes are engulfed and placed in a phagosome. After lysosomes fuse with the phagosome, protein antigens are degraded by proteases into a series of peptides. These peptides eventually bind to grooves in MHC-II molecules and are transported to the surface of the APC. T4-lymphocytes are then able to recognize peptide/MHC-II complexes by means of their T-cell receptors (TCRs) and CD4 molecules.

Copyright © Gary E. Kaiser. Tutti i diritti sono riservati. [Torna alla prima pagina](#)

Ruolo delle DCs nell'immunità acquisita-2

A Naive T4-Lymphocyte Recognizing Epitope/MHC-II on an Antigen-Presenting Cell.

(APC)

Exogenous antigens are those from outside cells of the body. Examples include bacteria, free viruses, yeasts, protozoa, and toxins. These exogenous antigens enter antigen-presenting cells or APCs (macrophages, dendritic cells, and B-lymphocytes) through phagocytosis. The microbes are engulfed and placed in a phagosome. After lysosomes fuse with the phagosome, protein antigens are degraded by proteases into a series of peptides. These peptides eventually bind to grooves in MHC-II molecules and are transported to the surface of the APC. T4-lymphocytes are then able to recognize peptide/MHC-II complexes by means of their T-cell receptors (TCRs) and CD4 molecules.

Copyright © Gary E. Kaiser. Tutti i diritti sono riservati. [Torna alla prima pagina](#)

Ruolo dei linfociti T attivati

Activation of a Macrophage by a Th1 Lymphocyte

1. Engulfed bacteria inside a phagosome or a phagolysosome. 2. An activated Th1 lymphocyte binds to a peptide/MHC-II complex on a macrophage by way of its TCR and CD4 molecule. Co-stimulatory molecules, such as CD40L on the Th1 cell then bind to CD40 on a macrophage. 3. This triggers the Th1 lymphocyte to secrete the cytokine Interferon-gamma (IFN-gamma) that binds to IFN-gamma receptors on the macrophage. 4. The IFN-gamma activates the macrophage enabling it to produce more hydrolytic lysosomal enzymes, nitric oxide, and toxic oxygen radicals that destroy the microorganisms within the phagosomes and phagolysosomes.

Copyright © Gary E. Kaiser. Tutti i diritti sono riservati. [Torna alla prima pagina](#)

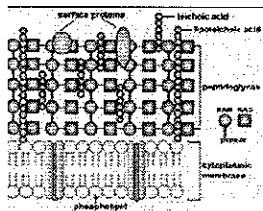
le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

lipopolysaccharide (LPS) from the gram-negative cell wall (polisaccaride O).

Copyright © Gary E. Kaiser. Tutti i diritti sono riservati. [Torna alla prima pagina](#)

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

peptidoglycan found abundantly in the gram-positive cell wall and to a lesser degree in the gram-negative cell wall

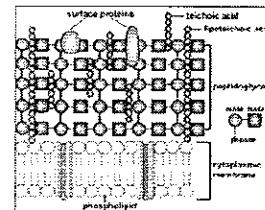


LETTORI PER IL CORSO DI MICROBIOLOGIA (PRIMA PARTE) - UNIVERSITA' DELL'ABRUZZO - FACOLTA' DI SCIENZE

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

lipoteichoic acids found in the gram-positive cell wall



LETTORI PER IL CORSO DI MICROBIOLOGIA (PRIMA PARTE) - UNIVERSITA' DELL'ABRUZZO - FACOLTA' DI SCIENZE

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

the sugar **mannose*** (common in microbial carbohydrates but rare in those of humans)

* **mannosio**: residui glicidici caratteristici di batteri gram+, gram - e virus

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

flagellin found in bacterial flagella

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

pilin from bacterial pilli

Torna alla prima pagina

Le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

bacterial nucleic acid. (Bacterial and viral genomes contain a high frequency of unmethylated cytosine-guanine dinucleotide sequences. Mammalian DNA has a low frequency of cytosine-guanine dinucleotides and most are methylated)

SONO GLI ELEMENTI CHE CARATTERIZZANO LE NUOVE RICERCHE SUI VACCINI A DNA

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

double-stranded RNA unique to most viruses

Torna alla prima pagina

le principali molecole batteriche con funzioni recettoriali per l'immunità innata:

lipoteichoic acids, glycolipids, and zymosan from yeast cell walls

Torna alla prima pagina

I meccanismi di difesa dell'ospite

Il complemento

Torna alla prima pagina

Il Complemento

Il sistema complemento è presente nel siero e nei liquidi interstiziali dei mammiferi ed è costituito da enzimi che si attivano a cascata con la produzione di fattori che favoriscono la fagocitosi e l'attivazione del processo infiammatorio locale

Torna alla prima pagina

Il complemento agisce attraverso:

- Via alternativa attivata dalle strutture batteriche
- Via classica attivata tardivamente dai complessi Ag-Ac
- Produzione di proteine chemiotattiche e anafilossine (C3a, C5a)
- Opsonizzazione dei batteri (C3b)
- Eliminazione diretta dei batteri (MAC)
- Attivazione dei linfociti B (C3d)

Torna alla prima pagina

L'ATTIVAZIONE DEL COMPLEMENTO

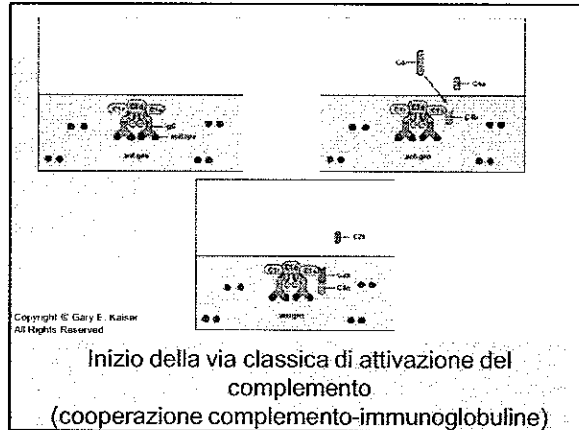
COMPLEMENTO: gruppo di proteine sieriche coinvolte:

- nel controllo dell'infiammazione
 - nell'attivazione dei fagociti
 - nell'attacco litico a cellule e microrganismi.
- Il sistema può essere attivato dalla interazione con gli anticorpi (via classica)

Torna alla prima pagina

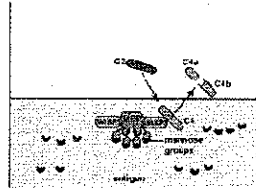
Proteine zimogene = proenzimi che richiedono una scissione proteolitica per costituire dei frammenti biologicamente attivi

- Agiscono in cascata come segue: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 e C9
- I frammenti ottenuti per clivaggio sono indicati come "a" (frammento minore) e "b" frammento maggiore, ad es. C3a e C3b (importante nella opsonizzazione)



MBP: mannose binding proteins

Proteine in grado di riconoscere residui glicidici presenti nei batteri e nei virus e provocare l'attivazione del complemento.
Sono le lectine



Dal punto di vista microbiologico il complemento favorisce:

1. l'opsonizzazione dei microrganismi per la fagocitosi
2. l'uccisione diretta dei microrganismi per lisi
3. l'attrazione chemiotattica dei linfociti nei siti di infiammazione e la loro attivazione
4. Il processamento degli immunocomplessi
5. L'induzione di risposte anticorpali specifiche mediante aumento della localizzazione degli antigeni sui linfociti B e sulle APC e abbassando la soglia di attivazione dei linfociti B

L'attivazione della cascata del complemento da batteri gram+ e gram- porta alla produzione di:

- **Fattori chemiotattici** (C5a) che attraggono neutrofili e macrofagi nel sito di infezione
- **Anafilotossine** (C3a, C5a) che stimolano le *mast cells* a rilasciare istamina aumentando la permeabilità vasale
- **Opsonine** (C3b) che si legano ai batteri e facilitano la fagocitosi
- **MAC** (*membrane attack complex*, C5b6789) determina la lisi batterica

Dal punto di vista microbiologico il complemento favorisce:

- l'opsonizzazione dei microrganismi per la fagocitosi.
- Le **Opsonine** (C3b) si legano ai batteri e facilitano la fagocitosi

Complesso di attacco alla membrana (membrane attack complex, MAC)

MAC o C5b6789 (C5b-9)

water and Na⁺ ions
K⁺ and Cl⁻ ions

Complesso costituito dai componenti terminali C5-C9 della via litica del complemento che si inserisce nella membrana del batterio determinandone la lisi osmotica

Torna alla prima pagina

Check Time™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine

This C5b6789 Membrane Attack Complex (MAC) puts pores into lipid bilayer membranes of human cells to which antibodies have bound. This results in cell lysis. MAC can also damage the envelope of enveloped viruses and put pores in the outer membrane and cytoplasmic membrane of gram-negative bacteria causing their lysis.

Torna alla prima pagina

I meccanismi di difesa dell'ospite

La risposta anticorpale

Torna alla prima pagina

Gli anticorpi agiscono attraverso:

- Legame a strutture di superficie (pili, acidi teicoici e lipoteicoici, capsula)
- Inibizione dell'adesione
- Opsonizzazione dei batteri per la fagocitosi
- Attivazione del complemento
- Eliminazione diretta dei batteri
- Neutralizzazione di tossine ed enzimi tossici

Torna alla prima pagina

antigen-binding site
Fab
Fc
heavy chain
light chain
S-S bond

The Fab portion of the antibody has specificity for binding an epitope of an antigen. The Fc portion directs the biological activity of the antibody. In the case of IgG, the Fc portion can bind to phagocytes for enhanced attachment (opsonization) as well as activate the classical complement pathway. Antibodies are composed of 4 protein chains: 2 identical heavy chains and 2 identical light chains. Disulfide (S-S) bonds join the protein chains together.

Torna alla prima pagina

bacterium

Formazione di un cluster

Copyright © Gary E. Keiser
All Rights Reserved

Torna alla prima pagina

Gli Ac che circondano il batterio impediscono l'adesione (IgA secretorie)

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Torna alla prima pagina

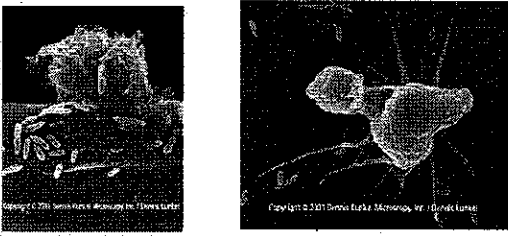
I meccanismi di difesa dell'ospite

Fagocitosi e Killing

La fagocitosi e il killing microbico è quel processo operato dai leucociti polimorfonucleati, dai monociti e dai macrofagi che prevede l'attacco, l'ingestione e la distruzione intracellulare dei batteri

Torna alla prima pagina

Fagocitosi e killing



QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Torna alla prima pagina

Unenhanced Attachment of Bacteria to Phagocytes

Fagocitosi e killing

Glycoprotein molecules known as pattern-recognition receptors are found on the surface of phagocytes. They are so named because they recognize and bind to pathogen-associated molecular patterns - components of common molecules such as peptidoglycan, teichoic acids, lipopolysaccharide, mannans, and glucans - found in many microorganisms.

Torna alla prima pagina

Enhanced Attachment of Bacteria to Phagocytes

Fagocitosi e killing

One of the functions of certain antibody molecules known as IgG is to stick antigens such as bacterial proteins and polysaccharides to phagocytes. The "tips" of the antibody, the Fab portion, have a shape that fits epitopes, portions of an antigen with a complementary shape. The "stalk" of the antibody is called the Fc portion and is able to bind to Fc receptors on phagocytes. Also, when body defense pathways known as the complement pathways are activated, one of the beneficial defense proteins made is called C3b. C3b binds by one end to bacterial surface proteins and by the other end to C3b receptors on phagocytes. The IgG and C3b are also known as opsonins and the process of enhanced attachment is also called opsonization.

Torna alla prima pagina

Formation of Pseudopods by Rearrangement of Actin Molecules

Fagocitosi e killing

Following attachment, polymerization and depolymerization of actin molecules send pseudopods out to engulf the bacterium and place it in a vesicle called a phagosome.

Torna alla prima pagina

Placing the Bacterium in a Phagosome

Fagocitosi e killing

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Following engulfment, the bacterium is placed in a vesicle called a phagosome

Torna alla prima pagina

Fusion of Phagosome and Lysosome

Fagocitosi e killing

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The lysosome its digestive enzymes and microbicidal chemicals fuses with the phagosome containing the ingested bacteria to form a phagolysosome and the bacterium is killed.

Torna alla prima pagina

Uccisione intracellulare. Due meccanismi con i quali il fagocita elimina i batteri internalizzati:

- Killing ossigeno-dipendente. Il fagosoma si fonde con vescicole contenenti potenti radicali tossici dell'ossigeno (perossido di idrogeno, ioni superossido) che attaccano la parete batterica.
- Killing lisosomiale: Il fagosoma si fonde con lisosomi che contengono enzimi che digeriscono il batterio fagocitato.

Torna alla prima pagina

Extracellular trapping with NETs

Neutrophil Nets Trapping *Salmonella typhimurium*

Scanning electron micrograph of *Salmonella typhimurium* trapped by neutrophil extracellular traps (NETs) with antibacterial proteins. As a part of innate immunity, neutrophils release chromatin with granular proteins that trap bacteria, prevent them from spreading, and kill them with antimicrobial proteins.

Copyright © Gary E. Kaiser Kaiser Torna alla prima pagina All Rights Reserved

Extracellular trapping with NETs

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

In response to certain pathogen associated molecular patterns such as LPS, and certain cytokines such as IL-8, neutrophils release DNA and antimicrobial granular proteins. These neutrophil extracellular traps (NETs) bind to bacteria, prevent them from spreading, and kill them with antimicrobial proteins such as histones and elastins. One hypothesis, shown in this animation, proposes that the NETs are produced by living neutrophils in response to bacteria. Alternately, NETs may be released as a result of necrotic cell death of neutrophils.

Copyright © Gary E. Kaiser Kaiser Torna alla prima pagina All Rights Reserved

118

NOTE

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Come i batteri contrastano i meccanismi di difesa dell'ospite

Come il batterio contrasta l'attivazione del complemento

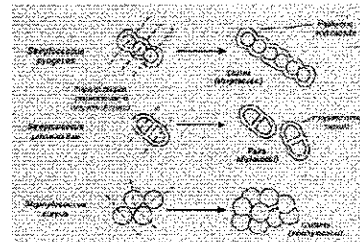
Funzione della capsula

GoodTime™ è un decompressore TIFF Non compressori: sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Some capsules simply cover the C3b that does bind to the bacterial surface and prevent the C3b receptor on phagocytes from making contact with the C3b. This is seen with the capsule of *Streptococcus pneumoniae*.

Some capsules prevent the formation of C3 convertase, an early enzyme in the complement pathways. Without this enzyme, the opsonins C3b are not produced.

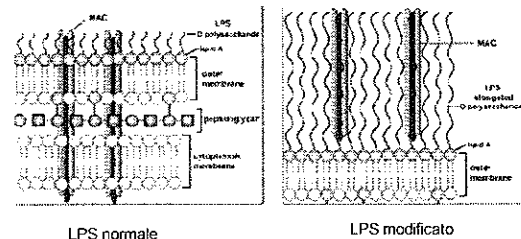
Neisseria meningitidis and *Streptococcus pyogenes* produce capsular polysaccharides composed of sialic acid: sialic acid prevents MAC lysis.



Some gram-negative bacteria attach sialic acid to the LPS O antigen and this prevents the formation of the complement enzyme C3 convertase that is needed for the eventual formation of all the beneficial complement proteins such as C3b and MAC.

Blood-invasive strains of *Neisseria gonorrhoeae* as well as *Bordetella pertussis* and *Haemophilus influenzae* are examples of Gram-negative bacteria that are able to alter their LPS in this manner.

Salmonella lengthen the LPS O antigen side chain and this prevents the formation of MAC.



• *Yersinia pestis* produces a protein degrading C3b

• *S. pyogenes* produces a protease that cleaves the complement protein C5a.

• The M-protein of *S. pyogenes* and the protein II of *Neisseria gonorrhoeae* bind factor H of the complement pathway and this results in the degradation of the opsonin C3b.

• **Fattore H:** fattore serico di regolazione negativa dell'attivazione del complemento. Il fattore H scinde il C3b in tre frammenti.



RESISTENZA ALLA DIFESA ANTICORPALE

S. aureus
Streptococcus pneumoniae
S. pyogenes (gruppo A)
Streptococcus agalactiae (gruppo B)
Bacillus anthracis
Bacillus subtilis
N. gonorrhoeae
N. meningitidis
Haemophilus influenzae
E. coli
Klebsiella pneumoniae
Salmonella species
Yersinia pestis
Campylobacter fetus
P. aeruginosa
Bacteroides fragilis
Corynebacterium neoformans

Esempi di microrganismi forniti di capsula

La capsula impedisce il riconoscimento degli antigeni batterici

Altri meccanismi di evasione delle difese anticorpali

- Produzione di una proteasi specifica per le IgA
- Proteina A di *S. aureus* che lega le IgG e previene l'azione anticorpale
- Produzione di coagulasi che converte il fibrinogeno in fibrina e forma un coagulo protettivo

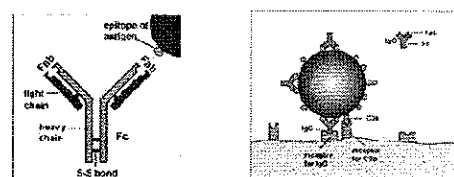
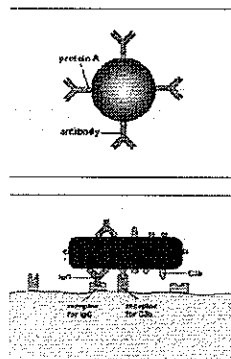
IgA proteases

help survival on external surfaces.

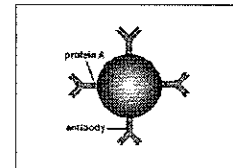
- *H. influenzae*
- *S. pneumoniae*
- *N. gonorrhoeae*
- *N. meningitidis*
- *E. coli*

Proteina A di *S. aureus*
e la proteina tipo M di
S. pyogenes

Impedisce
l'opsonizzazione legando
il frammento Fc delle Ig



The Fc portion of the antibody IgG, the portion that would normally binds to Fc receptors on phagocytes, instead binds to protein A on *Staphylococcus aureus*. In this way the bacterium becomes coated with a protective coat of antibodies that do not allow for opsonization.



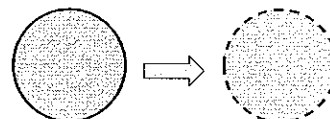
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Vita

Come il batterio contrasta
la fagocitosi e il killing

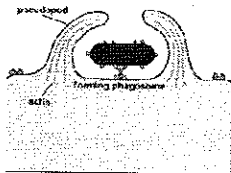
Membrane damaging toxins

- Proteases
- Phospholipases
- Enzimi che degradano i fagociti, e.g., streptolisina, le alfa-tossine

Detergent-like action



Inibizione della formazione del fagosoma per depolimerizzazione dell'actina



Molecules of some bacteria, through a type III secretion system, deliver proteins that depolymerize the phagocyte's actin microfilaments used for phagocytic engulfment.

Capsules Resisting Unenhanced Attachment of Pathogen-Associated Molecular Patterns by Endocytic Pattern-Recognition Receptors on Phagocytes

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Glycoprotein molecules known as endocytic pattern-recognition receptors are found on the surface of phagocytes. They are so named because they recognize and bind to pathogen-associated molecular patterns - components of common molecules such as peptidoglycan, teichoic acids, lipopolysaccharide, mannans, and glucans - found in many microorganisms. Capsules can cover up these surface molecules preventing their attachment to the endocytic pattern-recognition sites on the phagocyte.

Altri meccanismi di elusione della fagocitosi

La proteina M che circonda *S. pyogenes* e inibisce la fagocitosi

L'Ag. O dell'LPS impedisce l'ingresso del complemento nella membrana dei gram negativi

Altri meccanismi di elusione del killing

- Prevenire la fusione fagolisosomica all'interno dei fagociti
- Evasione dal fagosoma e replicazione citoplasmatica
- Produzione di catalasi che inibiscono il sistema mieloperoxidasi

Inibizione della fusione fagolisosomica

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Some bacteria, such as species of *Salmonella*, *Mycobacterium*, *Legionella* and *Chlamydia* block the vesicular transport machinery that enables the phagosome to fuse with the lysosome.

Resistenza e fuga dagli enzimi lisosomiali

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

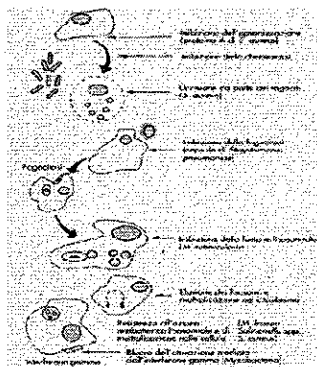
Some bacteria, such as *Shigella flexneri* and the spotted fever *Rickettsia* escape from the phagosome into the cytoplasm prior to the phagosome fusing with a lysosome

Tutti gli *stafilococchi* producono *catalasi*, enzima che catalizza la trasformazione del perossido di idrogeno in acqua e ossigeno.

	MECCANISMI	ESEMPI
	Inibizione della fusione fagolisosomica	<i>Legionella species</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Chlamydia species</i>
Meccanismi batterici per l'elusione del killing mediato dai fagociti	Resistenza agli enzimi lisosomiali	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Coxiella species</i> , <i>Brillia species</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Leishmania species</i>
	Adattamento alla replicazione intracitoplasmatica	<i>Listeria species</i> , <i>Francisella species</i> , <i>Rickettsia species</i>

by P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Platten
Microbiologia
DISEASES

Meccanismi batterici
per eludere la
clearance fagocitica



Dr. F.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Pfaller
Microbiology

**Difese microbiche
contro la
clearance
immunologica
dell'ospite**

- Presenza di capsula
- Mimetismo antigenico
- Mascheramento antigenico
- "Stiff" antigenico
- Produzione di proteasi contro le immunoglobuline
- Distruzione dei fagociti
- Inibizione della chemiotassi
- Inibizione della fagocitosi
- Inibizione della fusione fagolisosomica
- Resistenza agli enzimi lisosomiali
- Replicazione intracellulare

da P.R. Murray, X.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Pfaffenberger
Microbiology
ENTRES

TABLE 7-3 Intracellular or Extracellular Growth Preference Relative to Eukaryotic Cells

Category	Extracellular	Intracellular	Extracellular	Intracellular
Cellulolytic	Cellulose	Cellulose	Cellulose	Cellulose
Starcholytic	Starch	Starch	Starch	Starch
Proteolytic	Protein	Protein	Protein	Protein
Lipolytic	Lipid	Lipid	Lipid	Lipid
Chitinolytic	Chitin	Chitin	Chitin	Chitin
Other	Other	Other	Other	Other

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "the" and "and" are visible.

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "the" and "and" are visible.

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "the" and "and" are visible.

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "the" and "and" are visible.

Handwritten text, mostly illegible due to fading and bleed-through. Some words like "the" and "and" are visible.

M10

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Meccanismi di patogenesi batterica: Il danno o la malattia

Torna alla prima pagina

Il danno il quale sfocia nella malattia è il risultato di una serie di eventi diretti, indiretti e su base immunitaria.

DANNO DIRETTO	ad opera di	metabolismo batterico enzimi batterici tossine
DANNO INDIRETTO	ad opera di	infiammazione attivazione del complemento produzione di citochine induzione apoptosi
DANNO SU BASE IMMUNITARIA	ad opera di	immunocomplessi reazioni cellulo-mediate superantigeni autoimmunità

Torna alla prima pagina

Diagram illustrating the mechanisms of bacterial damage and disease. The diagram shows a bacterium releasing various factors: **Exotoxins** (Secreted Toxins), **Endotoxins** (Lipopolysaccharide, Lipoteichoic acid, Teichoic acid), and **Enzymes** (e.g., hyaluronidase, collagenase, elastase, protease, coagulase, fibrinolysin, streptokinase, streptodornase, streptolysin, streptococcal pyrogenic exotoxins). These factors interact with host cells, leading to **Direct Cell Damage** and **Indirect Cell Damage** (via immune response).

Responsabili del danno possono essere sia mediatori dell'ospite (pirogeni, sostanze vasoattive, enzimi lisosomiali etc.) evocati dai batteri e loro prodotti, sia da fattori batterici di virulenza (tossine, prodotti del metabolismo, enzimi degradativi).

Torna alla prima pagina

INFIAMMAZIONE ACUTA

Meccanismo di difesa precoce finalizzato nel contenere l'infezione e prevenirne la diffusione dal sito iniziale. E' il segnale per successive risposte immunitarie specifiche.

Torna alla prima pagina

Ruolo dei peptidi batterici sui macrofagi

Diagram illustrating the role of bacterial peptides on macrophages. It shows a bacterium releasing **Peptides** (e.g., α -hemolysin, β -hemolysin, γ -hemolysin, δ -hemolysin, ϵ -hemolysin, ζ -hemolysin, η -hemolysin, θ -hemolysin, ι -hemolysin, κ -hemolysin, λ -hemolysin, μ -hemolysin, ν -hemolysin, ξ -hemolysin, $\omicron$ -hemolysin, π -hemolysin, ρ -hemolysin, σ -hemolysin, τ -hemolysin, υ -hemolysin, ϕ -hemolysin, χ -hemolysin, ψ -hemolysin, ω -hemolysin). These peptides interact with macrophages, leading to **Direct Cell Damage** and **Indirect Cell Damage** (via immune response).

The lysis of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS; endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. The LPS binds to a LPS-binding protein circulating in the blood and this complex, in turn, binds to a receptor molecule (CD 14) found on the surface of body defense cells called macrophages. This is thought to promote the ability of the toll-like receptor TLR-4 to respond to the LPS, triggering the macrophage to release various defense regulatory chemicals called cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF. The cytokines then bind to cytokine receptors on target cells and initiate inflammation and activate both the complement pathways and the coagulation pathway. LPS can also bind directly to TLR-4 molecules. (LPS, lipopolysaccharide, TLR, toll-like receptor, IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8, TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha; PAF, platelet-activating factor.)

Torna alla prima pagina

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Quest'area è un decompresso PDF non compresso. Sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The LPS released from the gram-negative cell wall binds to toll-like receptors (TLRs) on the surface of defense cells such as monocytes, macrophages and neutrophils. This is a normal component of body defense and is one of the mechanisms by which the body is able to recognize that gram-negative bacteria have invaded the body. The binding of LPS to their TLRs and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing.

Torna alla prima pagina

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Quest'area è un decompresso PDF non compresso. Sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The binding of LPS to their toll-like receptors (TLRs) and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing. These toxic agents not only kill bacteria in the vicinity but also kill surrounding host cells and tissues.

Torna alla prima pagina

Azione patogena dei batteri mediata da prodotti del metabolismo

Danno tissutale aspecifico da prodotti del metabolismo:

Il metabolismo batterico, specialmente la fermentazione, produce acidi, gas e prodotti tossici per i tessuti

Torna alla prima pagina

Azione patogena dei batteri mediata da fattori di virulenza

- Danno tissutale da enzimi degradativi
- Produzione di tossine
 - *esotossine
 - *endotossine
- Superantigeni

Torna alla prima pagina

Azione patogena dei batteri mediata da fattori di virulenza

- Danno tissutale da enzimi degradativi

Torna alla prima pagina

Danno tissutale da enzimi degradativi-2

Durante la crescita i batteri producono enzimi degradativi che danneggiano i tessuti dell'ospite

- Gli *anaerobi* producono fosfolipasi C, collagenasi, proteasi, ialuronidasi
- Gli *stafilococchi* possono produrre ialuronidasi, fibrinolisi, lipasi, nucleasi
- Gli *streptococchi* producono streptolisina, streptochinasi, ialuronidasi

Torna alla prima pagina

Principali enzimi batterici e loro funzione

Aerobactina: sideroforo che veicola il Fe^{2+} all'interno del batterio dopo essere stata prodotta e secreta dallo stesso batterio

Catalasi: converte il perossido di idrogeno ad acqua ed ossigeno

Coagulasi: causa la formazione di fibrina che può depositarsi sulla superficie del microorganismo ed inibire la fagocitosi.

Collagenasi: digerisce il collagene del tessuto connettivo (fattore di diffusione)

Emolisine: lisano i globuli rossi

Fosfolipasi: lisi delle cellule del sangue (resistenza alle difese dell'ospite)

Ialuronidasi: scinde l'acido ialuronico, componente del tessuto connettivo (fattore di diffusione)

Lecitinasi: sonde la lecitina, componente delle membrane citoplasmatiche

Streptochinasi o fibrinolisin: trasforma il plasminogeno in plasmina che digerisce la fibrina

Superossido-dismutasi: catalizza la conversione del superossido in perossido di idrogeno ed ossigeno molecolare

[Torna alla prima pagina](#)

Leukocidin. Leukocidin causes lysis of white blood cells by damaging the cell membrane of phagocytes and possibly its lysosomes. It is produced by various pyogenic bacteria including *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*.

[Torna alla prima pagina](#)

Pneumolysin, produced by *Streptococcus pneumoniae*. Pneumolysin binds to cholesterol and puts pores in host cell membranes. It **damages ciliated epithelial cells, lung tissue, and vascular endothelial cells.**

Elastase, produced by *Pseudomonas aeruginosa*. This toxin **destroys elastin**, a protein that is a component of lung tissue.

Hemolysins, proteases, DNases, and streptokinase, produced by *Streptococcus pyogenes*. These hydrolytic enzymes destroy red blood cell membranes, cellular proteins, DNA, and fibrin respectively. **The tissue damage due to these enzymes causes inflammation.**

pagina

Fattori di virulenza degli stafilococchi

[illegible]

Terza alta prima

Principali gruppi di esotossine (classificate per meccanismo d'azione)

- **Tossine che agiscono a livello della superficie cellulare**

Le tossine emolitiche (emolisine o citolisine)
enzimi che producono pori nella membrana cellulare, digeriscono materiali cellulari, alterano la composizione della membrana

Torna alla prima pagina

Exotoxin B, produced by rare invasive strains of group A beta streptococci (*Streptococcus pyogenes*). This exotoxin is a protease that **destroys muscles** (myositis) **or the sheath that covers the muscle** (necrotizing fasciitis).

[Torna alla prima pagina](#)

The exotoxins of *Clostridium perfringens*.

Gangrena gassosa = forma mista diarico-dissenterica con formazione di gas indotta da:

- * **alpha toxin (lecithinase):** increases the permeability of capillaries and muscle cells by breaking down lecithin in cytoplasmic membranes. This results in the gross edema of gas gangrene.
- * **kappa toxin (collagenase):** breaks down supportive connective tissue (collagen) resulting in the mushy lesions of gas gangrene.
- * **mu toxin (hyaluronidase):** breaks down the tissue cement that holds cells together in tissue.

Torna alla prima pagina

Toxin A and Toxin B, produced by *Clostridium difficile*. **Toxin A damages intestinal mucosal cells** so they can no longer control water movement. It may also attract and destroy neutrophils, causing them to release their lysosomal enzymes for further tissue damage. **Toxin B also damages mucosal cells.**

Colite pseudomembranosa = sindrome dissenterica

Torna alla prima pagina

Azione patogena dei batteri mediata da fattori di virulenza

- Produzione di tossine
 - esotossine
 - endotossine

Torna alla prima pagina

Confronto

Esotossine - u Natura proteica • Termolabili - u Immunogeni - u Neutralizzabili da anticorpi - u Profili di azione molto differenziati - u Estrema potenza - u Alcune attive per ingestione	Endotossine - u Lipopolisaccaridi • Termostabili - u Immunogeni, ma non neutralizzabili da anticorpi - u Profili di azione poco differenziati - u Meno potenti - u Inattive per ingestione
--	--

Torna alla prima pagina

Le esotossine batteriche

Le **esotossine** sono proteine dimeriche costituite da subunità A (*active*, e.g., *tossico*) e subunità B (*binding*, e.g., *legante*). Sono prodotte sia dai batteri gram positivi sia dai batteri gram negativi e secrete nell'ambiente esterno

Torna alla prima pagina

• Le componenti B si legano ai recettori cellulari

• La componente A si trasferisce all'interno della cellula e induce il danno cellulare

Torna alla prima pagina

Principali caratteristiche delle esotossine:

- Specificità
- Elevata tossicità: ad es., la dose minima letale di tossina botulinica è di appena 2×10^{-5} microgrammi. Le concentrazioni minime delle altre tossine si aggirano intorno ad 1-5 microgrammi

Torna alla prima pagina

Modalità d'azione delle esotossine

QuickTate™ è un decompressore TEF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

A-B toxins consist of two parts, an A (active) component and a B (binding) component.

Torna alla prima pagina

Modalità d'azione delle esotossine

QuickTate™ è un decompressore TEF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The B (binding) component of the exotoxin binds to a receptor on the surface of a susceptible host cell.

Torna alla prima pagina

Modalità d'azione delle esotossine

QuickTate™ è un decompressore TEF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

After binding to the host cell receptor, the A component of this A-B toxin enters the host cell by directly passing through the host cell's membrane.

Torna alla prima pagina

Principali gruppi di esotossine (vecchia classificazione)

- Tossine neurotrope, e.g., tossina tetanica e botulinica
- Enterotossine, e.g., tossina colerica, enterotossine di *E. coli*
- Tossine pantrope, e.g., tossina difterica, tossina di *Shiga* prodotta da *Shigella dysenteriae*

Torna alla prima pagina

Principali gruppi di esotossine (classificate per meccanismo d'azione)

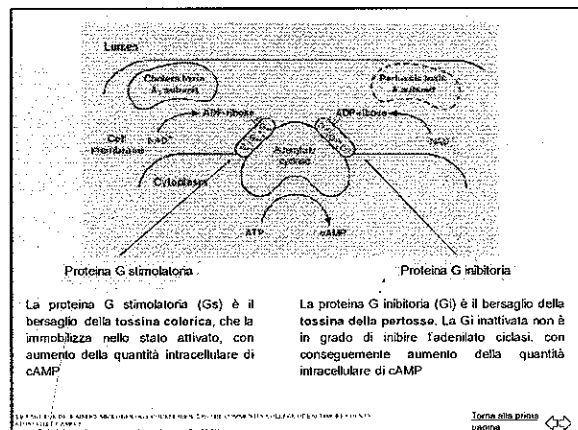
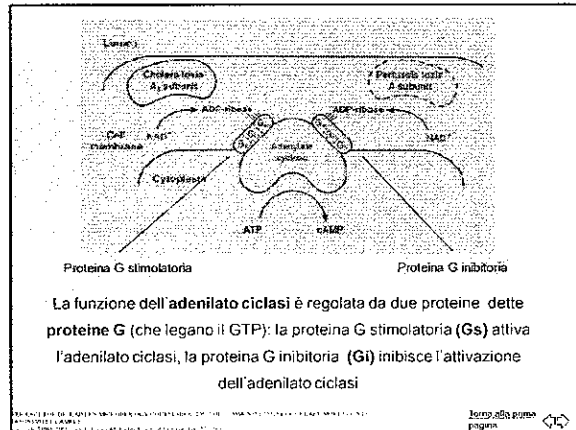
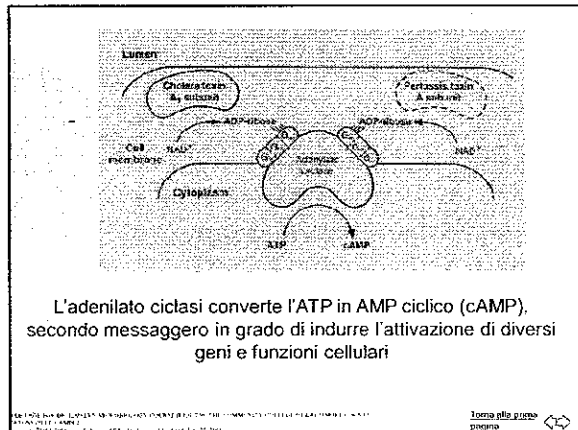
Tossine che alterano il contenuto intracellulare di AMP- ciclico (azione catalitica ADP-ribosilante):

* tossina colerica

* tossina pertossica

* tossina termolabile di *E. coli*

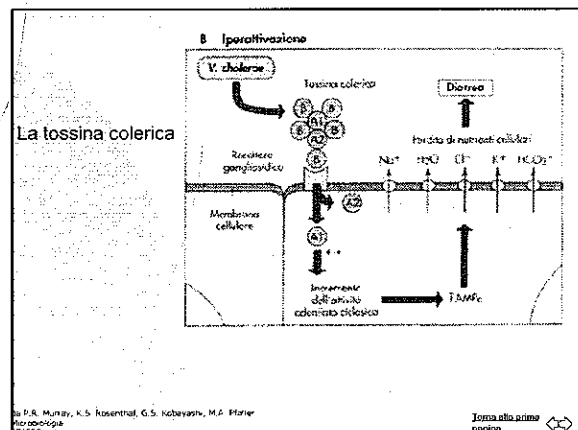
Torna alla prima pagina



Vibrio cholerae

Enterotossina

- Costituita da due frazioni tossiche (A1 e A2)
- 5 frazioni B (legame con il recettore)
- Recettore per il GM1 presente sulle cellule epiteliali dell'intestino tenue
- Aumenta la concentrazione di AMPc
- Liberazione di ioni sodio, potassio, bicarbonati
- Perdita di un litro di acqua all'ora
- Batterio poco invasivo, patogenicità legata alla tossina.



Struttura della tossina

- Tossina di tipo A-B
- Costituita da una subunità tossica S1 e 5 subunità di legame (da S2 a S5; in ogni molecola di tossina sono presenti 2 subunità S4).
- La subunità 2 si lega al lattosilceramide. La S3 si lega a recettori presenti sui fagociti e ciò produce un aumento del CR3 sulla superficie cellulare.
- La porzione S1 della tossina ha attività adenosina difosfato ribosilante nei confronti della proteina Gi, che regola l'attività dell'adenilato ciclasi. Questo provoca un aumento delle secrezioni respiratorie e della produzione di muco, caratteristiche dello stato parossistico della pertosse.

Bordetella pertussis

S1

S2

S3

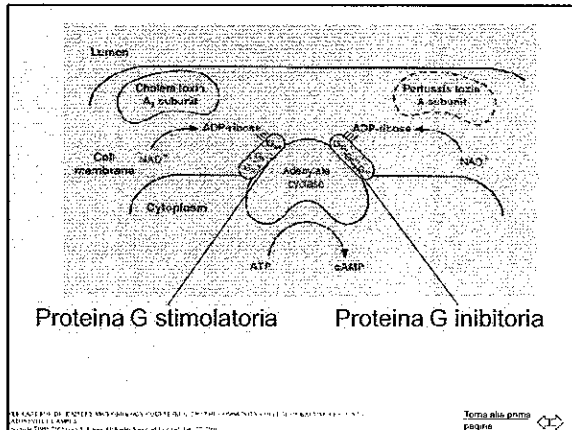
S4

S5

Reettore

Reettore

Cytoplasm



Aumento dell'AMPc mediato dalla tossina pertossica provoca diversi danni in conseguenza delle diverse cellule bersaglio (inibizione attività macrofagica, leucocitosi, aumentata produzione di insulina)

PERTOSSE: affezione della prima infanzia con esordio infiammatorio naso-faringeo e successivo interessamento delle vie aeree inferiori con accessi parossistici di tosse, fenomeni broncospastici con difficoltà inspiratorie

Principali gruppi di esotossine-2 (classificate per meccanismo d'azione)

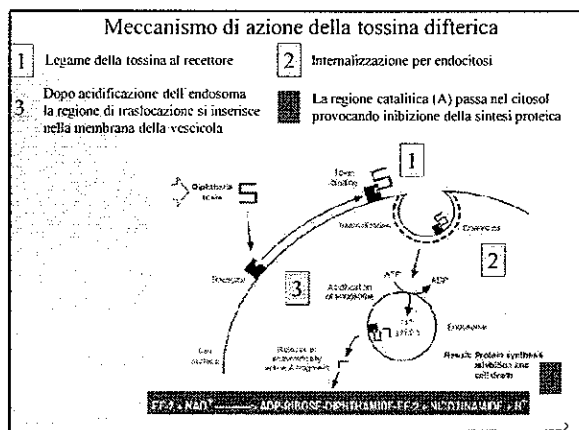
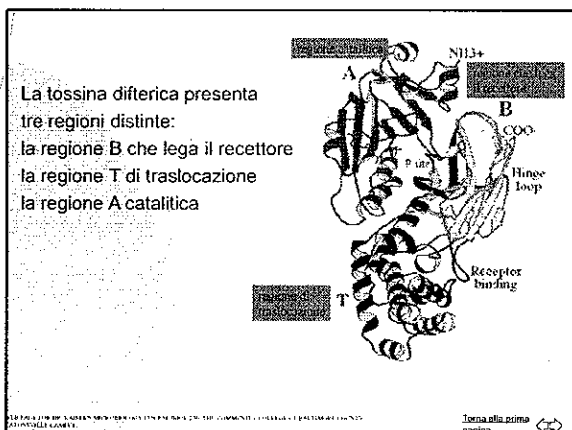
Tossine che alterano il contenuto intracellulare di AMP- ciclico (azione enzimatica adenilato ciclasica):

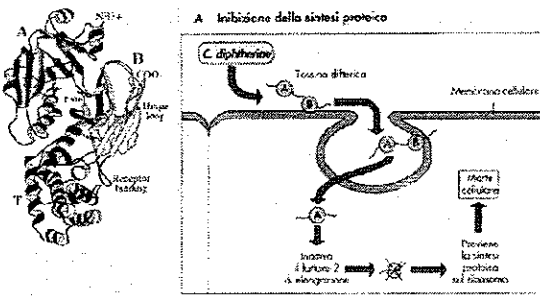
- * Fattore I o *edema factor* di *Bacillus anthracis*: è una adenilato ciclasti batterica che provoca aumento di AMPc intracellulare
- Fattore II: la componente B della tossina
- Fattore III: metalloproteasi

Principali gruppi di esotossine (classificate per meccanismo d'azione)

Tossine che inibiscono la sintesi proteica cellulare:

- * tossina difterica
- * tossina di *Shiga* di *Shigella dysenteriae*
- * tossina A di *Pseudomonas aeruginosa*





Attività catalitica ADP-ribosilante con bersaglio rappresentato da EF-2

la P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Teller
Microbiologia
pagina

Principali gruppi di esotossine (classificate per meccanismo d'azione)

Tossine (neurotrope) che interferiscono con il rilascio di neurotrasmettitori:

- * tossina tetanica
- * tossina botulinica

Torna alla prima pagina

La Tossina Tetanica

E' codificata da un plasmide

E' prodotta come singola molecola (150 KDa) che viene scissa da proteasi in due subunità peptidiche: subunità leggera (catena A) e subunità pesante (catena B) unite da un ponte disolfuro.

La catena B si lega con l'estremità -COOH terminale ad un recettore sulla superficie dei neuroni (ganglioside GM2).

La catena A, una zinco-endopeptidasi, viene internalizzata e risale dalle terminazioni periferiche al SNC tramite trasporto assonale retrogrado.

Torna alla prima pagina

Effetti sulla trasmissione neuro-muscolare

C. tetani: La tossina tetanica (TeT) si lega ai recettori sulla membrana presinaptica, bloccando il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (GABA, glicina). Questo porta a una stimolazione continua del neurone motorio, che si manifesta con la tetanospiasmia.

C. botulinum: La tossina botulinica (BoT) si lega ai recettori sulla membrana presinaptica, bloccando il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (acetilcolina). Questo porta a una paralisi flaccida.

Torna alla prima pagina

La Tossina Tetanica

A. La trasmissione nervosa è regolata dall'equilibrio tra neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori.

B. I neurotrasmettitori inibitori (GABA, glicina) prevengono la depolarizzazione della membrana postsinaptica e la conduzione del segnale elettrico.

C. La Tetanospiasmia non interferisce con la produzione del GABA o della glicina, ma con il loro rilascio (attività presinaptica).

D. In assenza di neurotrasmettitori inibitori, l'eccitazione degli assoni non è contrastata.

Torna alla prima pagina

La Tossina Botulinica

Clostridium botulinum produce una endopeptidasi che blocca il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare. Il risultato è la paralisi flaccida.

La tossina botulinica scinde la sinaptobrevina interferendo con la formazione delle vescicole sinaptiche.

Torna alla prima pagina

TETANO GENERALIZZATO: si manifesta con l'interessamento dei muscoli bulbari e dei masseteri (trisma o mandibola serrata). *Risus sardonicus:* contrazione prolungata dei muscoli facciali. Altri sintomi: bava, sudorazione, instabilità, opistotono (spasmo persistente del dorso), difficoltà a deglutire. Successivo coinvolgimento del sistema nervoso autonomo.

TETANO LOCALIZZATO: la malattia rimane confinata nel sito primario dell'infezione.

TETANO ENCEFALICO: infezione primaria alla testa, interessamento isolato o combinato dei nervi cranici, in particolare del settimo.

TETANO NEONATALE: infezione iniziale del moncone ombelicale che progredisce poi nella generalizzata. Prognosi infausta nei bambini le cui madri non sono immuni.

Torna alla prima pagina

BOTULISMO ALIMENTARE: sintomi di debolezza e stato confusionale dopo 1-2 giorni dall'ingestione dell'alimento contaminato. Segni iniziali: vista offuscata e pupille dilatate e fisse, bocca secca (effetti anticolinergici della tossina). Nella malattia progressiva (paralisi flaccida) debolezza discendente bilaterale a carico dei muscoli periferici che può portare a morte per paralisi dei muscoli respiratori.

Torna alla prima pagina

Proprietà delle tossine batteriche di tipo A-B

Tossina	ORGANISMO	CONTROLO SENSITIVO	STRUTTURA	SELEZIONE DELLA REPLICAZIONE	EFFETTI BIOLOGICI
Tossina difterica	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Antitossina	Proteina, 212 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina botulinica	<i>Clostridium botulinum</i>	Antitossina	Proteina, 500 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina tetanica	<i>Clostridium tetani</i>	Antitossina	Proteina, 600 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina enterica	<i>Escherichia coli</i>	Antitossina	Proteina, 100 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina shiga	<i>Shigella dysenteriae</i>	Antitossina	Proteina, 200 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina ricina	<i>Ricinus communis</i>	Antitossina	Proteina, 300 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina di Staphylococcus aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>	Antitossina	Proteina, 100 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.
Tossina di Pseudomonas aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antitossina	Proteina, 100 aa	Specie, tipo, e periodo	Effetto A: inibizione della sintesi proteica; Effetto B: inibizione della sintesi proteica; Effetto C: inibizione della sintesi proteica.

da FA, Murray, K.S. Rosenblatt, G.S. Koberstein, M.L. Paley Microbiologia 2010

Torna alla prima pagina

Sull'inibizione delle tossine batteriche si basa la risposta immunitaria attiva, caratteristica dei principali vaccini antibatterici

Le tossine batteriche sono il principale bersaglio della sieroprofilassi

Torna alla prima pagina

Le anatossine o tossoidi sono esotossine alle quali è stato artificialmente eliminato il potere tossico preservando le proprietà antigeniche

Sono i costituenti dei principali vaccini antibatterici (vaccino antitetanico, antidifterico e antipertosse)

Torna alla prima pagina

Abolita:	vaccinazione antivaletica (1888-1977), per la eradicazione dell'infezione
Obbligatorie nella prima infanzia:	poliomielite, tetano, difterite, HBV
Consigliate nella prima infanzia:	morillo, pertosse, parotite, Haemophilus influenzae di tipo b (meningite) e rosolia (soggetti di sesso femminile in età prepuberale)
Previste per alcune categorie di lavoratori o soggetti esposti:	tifo, meningococco, tubercolosi (BCG), rabbia, varicella, pneumococco, leptospirosi
Utili in particolari circostanze:	influenza (alla comparsa di varianti antigeniche significative e nei soggetti anziani, cardiopatici, etc.), epatite A, febbre gialla, colera, rabbia (viaggiatori in Paesi con infezione endemica)

La Pace - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura delle Malattie Infettive

Torna alla prima pagina

Le endotossine batteriche

L'**endotossina** è il lipopolisaccaride (LPS) che costituisce il rivestimento esterno dei batteri gram negativi.
E' prodotta quindi dai solo batteri gram negativi

Torna alla prima pagina

Confronto

Esotossine

- Natura proteica
- Termolabili
- Immunogeni
- Neutralizzabili da anticorpi
- Profili di azione molto differenziati
- Estrema potenza
- Alcune attive per ingestione

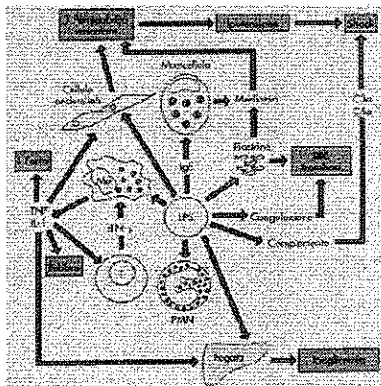
Endotossine

- Lipopolisaccaridi
- Termostabili
- Immunogeni, ma non neutralizzabili da anticorpi
- Profili di azione poco differenziati
- Meno potenti
- Inattive per ingestione

Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Le diverse attività del lipopolisaccaride



di F.F. Morley, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Meier
Anesthesiology 1994

Torna alla prima pagina

Tossicità mediata dell'endotossina

Febbre
Leucopenia seguita da leucocitosi
Attivazione del complemento
Trombocitopenia
Coagulazione intravascolare disseminata
Diminuzione della circolazione periferica e perfusione verso gli organi maggiori
Shock
Morte

di F.F. Morley, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Meier
Anesthesiology 1994

Torna alla prima pagina

SEPSI

Indica una risposta infiammatoria sistemica (SYRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) sostenuta da gravi infezioni (principalmente da gram negativi) in organi o apparati (polmoni, addome, vie urinarie).
E' caratterizzata dalla massiccia produzione di elevate quantità di fattori infiammatori (PGs, TNFs, IL1, IL6, IL8, IL12)

Torna alla prima pagina

SEPSI (continua)

Le citochine proinfiammatorie innescano:

- * alterazione degli endoteli vascolari con collasso ipotensivo (sepsi ipotensiva)
- * la cascata della coagulazione con la formazione di diffuse coagulazioni intravasali (DIC: *disseminated intravascular coagulation*)
- * estesi foci emorragici con la grave compromissione di diversi organi (*Shock settico*) ed effetti fatali per il paziente

Torna alla prima pagina

SHOCK SETTICO

Termine utilizzato per raggruppare una serie di eventi fisiopatologici che portano al collasso del sistema circolatorio causando il quadro clinico della sindrome da insufficienza multipla di organi (MOFS) che può provocare la morte del paziente

Torna alla prima pagina

- **DIC, disseminated intravascular coagulation:** la formazione di diffuse coagulazioni intravasali
- **ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome,** sindrome da insufficienza respiratoria acuta
- **MOFS, Multiple Organs Failure Syndrome,** sindrome da insufficienza multipla degli organi

Torna alla prima pagina

I meccanismi cellulari della tossicità mediata dall'LPS

Torna alla prima pagina

Physiologic Action of Lipopolysaccharide (LPS) from the Gram-Negative Cell Wall

La risposta fisiologia

QuickTime™ è un decompressore TIFF (non compresso) per i video per Macintosh e Windows.

The lysis of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS; endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. The LPS binds to a LPS-binding protein circulating in the blood and this complex, in turn, binds to a receptor molecule (CD14) found on the surface of body defense cells called macrophages. This is thought to promote the ability of the toll-like receptor TLR-4 to respond to the LPS, triggering the macrophage to release various defense regulatory chemicals called cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF. The cytokines then bind to cytokine receptors on target cells and initiate inflammation and activate both the complement pathways and the coagulation pathway. LPS can also bind directly to TLR-4 molecules. LPS, lipopolysaccharide; TLR, toll-like receptor; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha; PAF, platelet-activating factor.

THE LYSIS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA CAUSES THEM TO RELEASE LIPOLYPSACCHARIDE (LPS; ENDOTOXIN) FROM THE OUTER MEMBRANE OF THEIR CELL WALL. THE LPS BINDS TO A LPS-BINDING PROTEIN CIRCULATING IN THE BLOOD AND THIS COMPLEX, IN TURN, BINDS TO A RECEPTOR MOLECULE (CD 14) FOUND ON THE SURFACE OF BODY DEFENSE CELLS CALLED MACROPHAGES. THIS IS THOUGHT TO PROMOTE THE ABILITY OF THE TOLL-LIKE RECEPTOR TLR-4 TO RESPOND TO THE LPS, TRIGGERING THE MACROPHAGE TO RELEASE VARIOUS DEFENSE REGULATORY CHEMICALS CALLED CYTOKINES, INCLUDING IL-1, IL-6, IL-8, TNF-ALPHA, AND PAF. THE CYTOKINES THEN BIND TO CYTOKINE RECEPTORS ON TARGET CELLS AND INITIATE INFLAMMATION AND ACTIVATE BOTH THE COMPLEMENT PATHWAYS AND THE COAGULATION PATHWAY. LPS CAN ALSO BIND DIRECTLY TO TLR-4 MOLECULES. LPS, LIPOLYPSACCHARIDE; TLR, TOLL-LIKE RECEPTOR; IL-1, INTERLEUKIN-1; IL-6, INTERLEUKIN-6; IL-8, INTERLEUKIN-8; TNF-ALPHA, TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA; PAF, PLATELET-ACTIVATING FACTOR.

Torna alla prima pagina

Harmful Effects of Lipopolysaccharide (LPS; Endotoxin) Released from the Gram-Negative Cell Wall

La risposta patologica

DIC, disseminated intravascular coagulation: la formazione di diffuse coagulazioni intravasali

ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome, sindrome da insufficienza respiratoria acuta

MOFS, Multiple Organs Failure Syndrome, sindrome da insufficienza multipla degli organi

QuickTime™ è un decompressore TIFF (non compresso) per i video per Macintosh e Windows.

THE LYSIS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA CAUSES THEM TO RELEASE LIPOLYPSACCHARIDE (LPS; ENDOTOXIN) FROM THE OUTER MEMBRANE OF THEIR CELL WALL. THE LPS BINDS TO A LPS-BINDING PROTEIN CIRCULATING IN THE BLOOD AND THIS COMPLEX, IN TURN, BINDS TO A RECEPTOR MOLECULE (CD 14) FOUND ON THE SURFACE OF BODY DEFENSE CELLS CALLED MACROPHAGES. THIS IS THOUGHT TO PROMOTE THE ABILITY OF THE TOLL-LIKE RECEPTOR TLR-4 TO RESPOND TO THE LPS, TRIGGERING THE MACROPHAGE TO RELEASE VARIOUS DEFENSE REGULATORY CHEMICALS CALLED CYTOKINES, INCLUDING IL-1, IL-6, IL-8, TNF-ALPHA, AND PAF. THE CYTOKINES THEN BIND TO CYTOKINE RECEPTORS ON TARGET CELLS AND INITIATE INFLAMMATION AND ACTIVATE BOTH THE COMPLEMENT PATHWAYS AND THE COAGULATION PATHWAY. LPS CAN ALSO BIND DIRECTLY TO TLR-4 MOLECULES. LPS, LIPOLYPSACCHARIDE; TLR, TOLL-LIKE RECEPTOR; IL-1, INTERLEUKIN-1; IL-6, INTERLEUKIN-6; IL-8, INTERLEUKIN-8; TNF-ALPHA, TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA; PAF, PLATELET-ACTIVATING FACTOR.

Torna alla prima pagina

Ruolo dell'LPS sui macrofagi

QuickTime™ è un decompressore TIFF (non compresso) per i video per Macintosh e Windows.

QuickTime™ è un decompressore TIFF (non compresso) per i video per Macintosh e Windows.

The lysis of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS; endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. The LPS binds to a LPS-binding protein circulating in the blood and this complex, in turn, binds to a receptor molecule (CD 14) found on the surface of body defense cells called macrophages. This is thought to promote the ability of the toll-like receptor TLR-4 to respond to the LPS, triggering the macrophage to release various defense regulatory chemicals called cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF. The cytokines then bind to cytokine receptors on target cells and initiate inflammation and activate both the complement pathways and the coagulation pathway. LPS can also bind directly to TLR-4 molecules. LPS, lipopolysaccharide; TLR, toll-like receptor; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha; PAF, platelet-activating factor.

THE LYSIS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA CAUSES THEM TO RELEASE LIPOLYPSACCHARIDE (LPS; ENDOTOXIN) FROM THE OUTER MEMBRANE OF THEIR CELL WALL. THE LPS BINDS TO A LPS-BINDING PROTEIN CIRCULATING IN THE BLOOD AND THIS COMPLEX, IN TURN, BINDS TO A RECEPTOR MOLECULE (CD 14) FOUND ON THE SURFACE OF BODY DEFENSE CELLS CALLED MACROPHAGES. THIS IS THOUGHT TO PROMOTE THE ABILITY OF THE TOLL-LIKE RECEPTOR TLR-4 TO RESPOND TO THE LPS, TRIGGERING THE MACROPHAGE TO RELEASE VARIOUS DEFENSE REGULATORY CHEMICALS CALLED CYTOKINES, INCLUDING IL-1, IL-6, IL-8, TNF-ALPHA, AND PAF. THE CYTOKINES THEN BIND TO CYTOKINE RECEPTORS ON TARGET CELLS AND INITIATE INFLAMMATION AND ACTIVATE BOTH THE COMPLEMENT PATHWAYS AND THE COAGULATION PATHWAY. LPS CAN ALSO BIND DIRECTLY TO TLR-4 MOLECULES. LPS, LIPOLYPSACCHARIDE; TLR, TOLL-LIKE RECEPTOR; IL-1, INTERLEUKIN-1; IL-6, INTERLEUKIN-6; IL-8, INTERLEUKIN-8; TNF-ALPHA, TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA; PAF, PLATELET-ACTIVATING FACTOR.

Torna alla prima pagina

Ruolo dell'LPS sui neutrofili

Question # 10	Question # 11
decompressors TEF (Nonstop) and some remarks: for visualization ques' manage	decompressors TEF (Nonstop) and some remarks: for visualization ques' manage

The LPS released from the gram-negative cell wall binds to toll-like receptors (TLRs) on the surface of defense cells such as monocytes, macrophages and neutrophils. This is a normal component of body defense and is one of the mechanisms by which the body is able to recognize that gram-negative bacteria have invaded the body. The binding of LPS to their TLRs and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing.

Ismaella prae-
parva

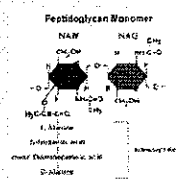
Ruolo dell'LPS sui neutrofili

QuickTime™ & iV
DESCRIBES THE NEW COMPRESS-
SIZED MOVIES FOR VIDEO ON THE GO

The binding of LPS to their toll-like receptors (TLRs) and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing. These toxic agents not only kill bacteria in the vicinity but also kill surrounding host cells and tissues.

[Toma alta print](#)
[pagina](#)

Tossicità
mediata dal
peptidoglicano

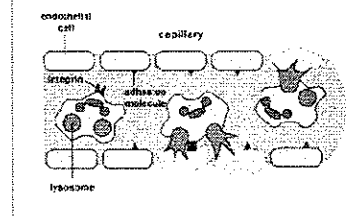


QuickTime™ è un
decompressore TIFF (Non compresso)
sono necessari per visualizzare quest'immagine

[Torna alla prima pagina](#)

Capillary Damage during Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Danno vascolare



With the production of large amounts of proinflammatory cytokines, neutrophils adhere to capillary walls in massive amounts. Chemokines cause neutrophils to release proteases and toxic oxygen radicals, the same chemicals they use to kill microbes, but these toxic chemicals are now being dumped onto the vascular endothelial cells to which the neutrophils have adhered during diapedesis. This results in damage to the capillary walls and leakage of blood.

[Torna alla prima pagina](#)

There are approximately 500,000 cases of septicemia per year in the U.S. and the mortality rate is between 20% to 50%

Over 100,000 people a year in the U.S. die from septic shock

Approximately 50-60% of the cases of septicemia are due to gram-negative bacteria, 30-40% are a result of gram-positive bacteria and 10% are due to fungi.

Death is a result of what is called the **shock cascade**.

Tenue alla prima
notte

**Azione patogena dei batteri
mediata da fattori di virulenza**

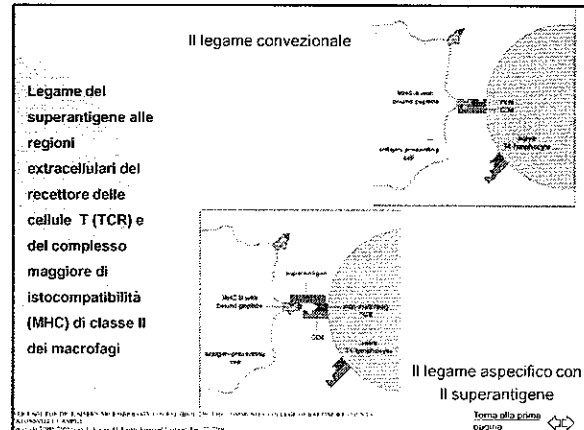
- Superantigeni

Torna alla pagina

I **superantigeni** sono proteine batteriche ad azione *toxin-like* che attivano le cellule T CD4+ senza presenza di Ag specifico, legandosi al *T cell receptor* e all'MHC di classe II dei macrofagi.

Questo meccanismo di attivazione aspecifico stimola un incontrollato rilascio di interleuchine con danni cellulari irreversibili ed alterazioni nella risposta immunitaria

[Torna alla prima pagina](#)



L'interazione APC-linfocita T mediata dal superantigene si traduce in una alterata attivazione e proliferazione delle cellule T e nell'attivazione dei macrofagi con rilascio di elevate dosi di diverse interleuchine (IL-1, IL-2, TNF alfa) coinvolte nella patogenesi dello shock

[Torna alla prima pagina](#)

Esempi di alcuni superantigeni di origine microbiologica

- * **Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)**, prodotta da alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* che causano la sindrome dello shock tossico (TSS).
- * **Tossine pirogeniche dello *Streptococcus pyogenes***
- * **Le enterotossine stafilococciche di *Staphylococcus aureus*.**

Esempi di alcuni superantigeni di origine microbiologica (continua)

- * **Le Sta (heat-stable toxins)** di ceppi enterotossigenici di *Escherichia coli* (ETEC).
- * Superantigeni associati a *Streptococcus pyogenes* possono essere responsabili della psoriasi e antigeni di *Mycobacterium tuberculosis*, del virus rabbico e di HIV possono essere considerati superantigeni

[Torna alla prima pagina](#)

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Autoimmunity is when the body's immune defenses mistakenly attack the body and sometimes certain bacteria can serve as a trigger for this response.

[Torna alla prima pagina](#)

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

•One way bacteria can do this is by inducing the production of cross-reacting antibodies and possibly auto-reactive cytotoxic T-lymphocytes or CTLs. These are antibodies and CTLs made in response to bacterial antigens that cross react with epitopes on host cells. As a result, the antibodies and CTLs wind up destroying the host cells to which they have bound. Furthermore, when the antibodies activate the classical complement pathway, this further stimulates the inflammatory response resulting in more tissue damage.

Torna alla prima pagina

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Rheumatic fever triggered by rheumatogenic strains of *Streptococcus pyogenes*. Antibodies and CTLs stimulated by antigens of *S. pyogenes* cross-react with heart and joint tissues damaging the heart and joints.

Torna alla prima pagina

La malattia cardiaca reumatica è una malattia autoimmune evocata dall'infezione streptococcica dove alcuni epitopi della proteina M del batterio sono comuni con proteine del tessuto cardiaco (miosina, fosforilasi ed altre) e nei confronti del quale si scatena una risposta immunitaria anticorpale e cellulo-mediata (lesioni dei tessuti valvolari) indotta indirettamente dal batterio

- La risposta autoimmune comporta una notevole infiammazione di articolazioni, cuore, tessuto sottocutaneo e sistema nervoso centrale.

Torna alla prima pagina

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

•Another way autoimmunity can be triggered by certain bacteria is by stimulating the production of immune complexes. When high levels of circulating antibodies react with certain bacterial antigens, they form large amounts of immune complexes (antibodies bound to antigens). These immune complexes can lodge in filtering units such as the kidneys where they activate the complement pathway. The resulting inflammatory response then destroys kidney tissues. An example of this is **acute glomerulonephritis** that sometimes following infection by *Streptococcus pyogenes*

Torna alla prima pagina

PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Two other possible examples of bacterial induced autoimmunity are **chronic Lyme disease** (arthritis, neurological abnormalities, and heart damage) following infection by *Borrelia burgdorferi*, and **tertiary syphilis** (heart damage, neurological abnormalities, and destructive skin lesion) following infection by *Treponema pallidum*.

Torna alla prima pagina

m 11

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

Esempi di patogenesi

Torna alla prima pagina

MENINGITE: infezione da forte risposta infiammatoria localizzata nello spazio sub-aracnoideo

ETA	AGENTE
Neonati e neonati	Streptococcus Group B, Klebsiella spp., Stafilococcus aureus, Klebsiella spp., altri bacilli Gram negativi
Bambini	Haemophilus influenzae tipo B, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae
Adulti	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis

Le cause più comuni di infezioni purulente del Sistema Nervoso Centrale

CONDIZIONI PARTICOLARI

Malattie e processi infiammatori associati a trauma, interventi chirurgici, disseminazione di batteri e virus

Accesso intracranico non associato con trauma o interventi chirurgici

Torna alla prima pagina

Vie di accesso: plessi coroidi, seni venosi durali, piastra cribiforme, capillari cerebrali

Patogenesi della meningite batterica o meningite settica

Torna alla prima pagina

•BRONCHITI E POLMONITI

•**Bronchiti** (infiammazione mucosa bronchiale)

- Bordetella pertussis
- Haemophilus influenzae
- Moraxella catharralis
- Streptococcus pneumoniae

Torna alla prima pagina

POLMONITI

•**Polmonite acuta** (infezione parenchima polmonare che si instaura in poche ore o giorni. Riempimento alveoli con liquido essudatizio e cellule infiammatorie).

- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
- Pseudomonas aeruginosa
- Streptococcus pneumoniae
- Bacilli gram negativi

Torna alla prima pagina

POLMONITE PNEUMOCOCCICA

Primo stadio: gli alveoli si riempiono di liquido sieroso che funge da terreno di coltura dei batteri per una rapida crescita e diffusione agli alveoli circostanti. Altera gli scambi gassosi del polmone.

Secondo stadio: consolidazione della patologia, gli alveoli sono infiltrati da neutrofili richiamati da segnali chemiotattici di origine batterica.

Terzo stadio o consolidazione tardiva della polmonite in cui i neutrofili hanno eliminato la maggior parte dei batteri.

Quarto stadio o risoluzione in cui i neutrofili sono sostituiti dai macrofagi i quali eliminano il restante processo infiammatorio.

L'architettura del polmone non viene alterata come nelle polmoniti da gram negativi o anaerobi in cui si sviluppa necrosi polmonare sostituita da processi fibrotici.

Torna alla prima pagina

POLMONITI

•Polmonite cronica (può durare settimane o mesi. Distruzione del parenchima con formazione di ascessi o cavità)

•Mycobacterium tuberculosis

•Cryptococcus neoformans (fungo)

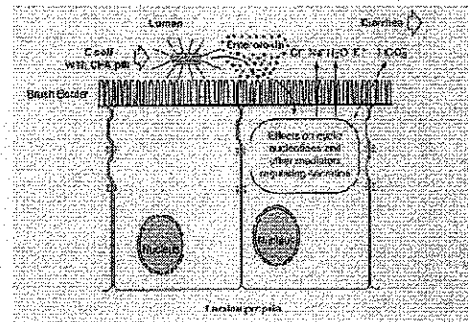
Torna alla prima pagina

Infezioni apparato gastroenterico

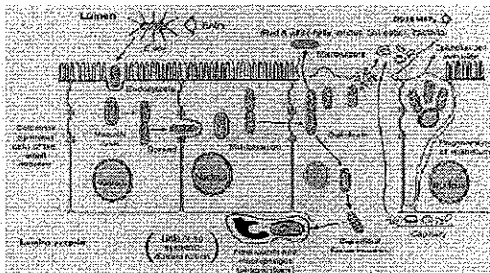
Quadri clinico-patologici

- Ulcera peptica e gastrite cronica: *Helicobacter pylori*
- Diarrea: *Vibrio cholerae*, *EPEC*, *ETEC*, *Salmonella spp.*,
- Sindrome dissenterica: *Shigella spp.*, *EIEC*, *EHEC*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*
- Febbre enterica o tifoide: *Salmonella typhi*
- Sindrome simil-tifoide: *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*

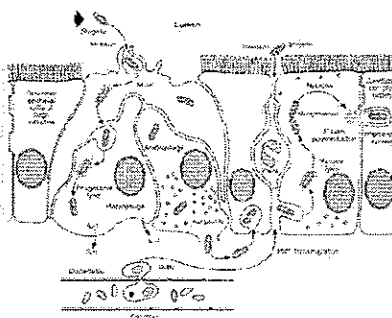
Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina



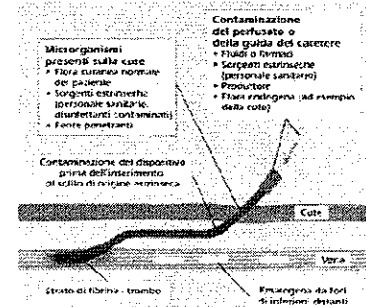
Torna alla prima pagina

Infezioni del cuore

Endocardite infettiva: infezione strutture endocardiche sia valvolari che murali (rispettivamente i lembi valvolari e le pareti delle cavità cardiache. Partenza dal torrente circolatorio)

Cocchi gram positivi: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *streptococchi viridanti* e *enterococchi*

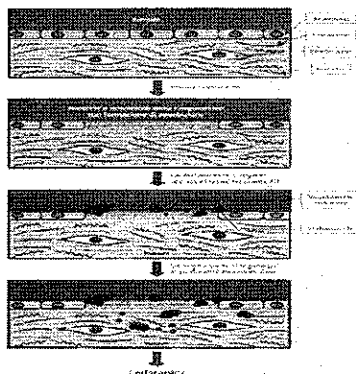
Torna alla prima pagina



Vie seguite dai microrganismi nelle infezioni intravasali

Torna alla prima pagina

Vegetazioni valvolari: su un danno all'endotelio vascolare si formano aggregati di fibrina e piastrine

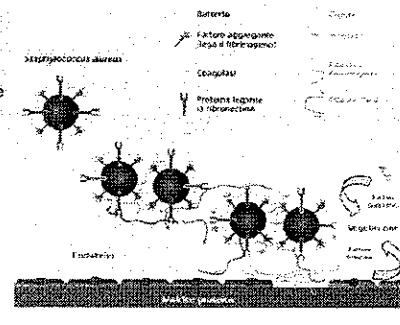


Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Clumping factors (Clf): proteine leganti il fibrinogeno

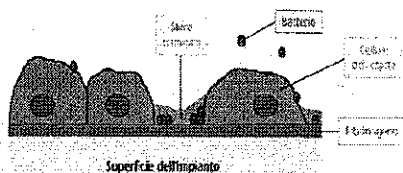
Collagen binding proteins (Cbp): proteine leganti il collagene



Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Adesione dello staphylococcus epidermidis alle valvole protetiche



Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

BIOFILM

•Complessa struttura formata da una matrice di materiale capsulare contenente numerosi batteri che possono colonizzare ed invadere:

•Zone assai ampie di mucosa, e.g., *Pseudomonas aeruginosa* nella mucosa respiratoria

•Fasce connettivali intermuscolari, e.g., fascite necrotizzante da alcuni ceppi di *Streptococcus pyogenes*

Torna alla prima pagina

•BIOFILM-2

- Superfici connettivali come le valvole cardiache, e.g., *Streptococchi viridanti*
- Materiali inerti come fili di sutura e impianti protesici come cateteri vescicali, protesi vascolari, protesi valvolari cardiache, shunt artero-venosi, lenti a contatto

Torna alla prima pagina

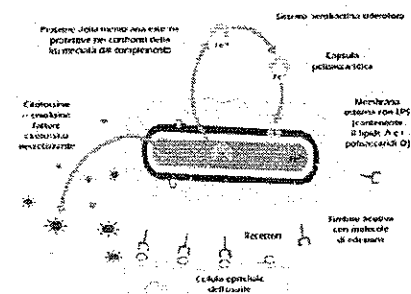


Staphylococcus epidermidis
sulla superficie di un catetere
intravascolare

Torna alla prima pagina

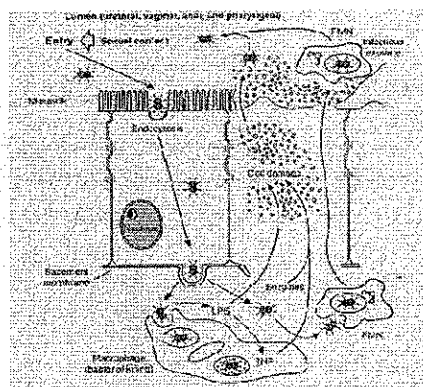
- Infezioni dell'apparato genito-urinario
- Infezioni endogene (che originano dai batteri dello stesso paziente)
 - Actinomyces
 - Bacteroides fragilis
 - Enterococcus
 - E. coli
 - Klebsiella pneumoniae
 - Morganella
 - Proteus mirabilis
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Staphylococcus saprophyticus

Torna alla prima pagina



Principali
determinanti di
patogenicità di
Escherichia coli
uropatogeno

Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

Antibiotici beta-lattamici

- Penicilline
- Cefalosporine
- Cefamicine
- Carbapenemici
- Monobattamici
- Inibitori della Beta lattamasi
(acido clavulanico)

Torna alla prima pagina

Struttura generale di antibiotici beta-lattamici

Torna alla prima pagina

Penicilline

Le naturali sono attive contro streptococchi beta emolitici, meningococchi e anaerobi gram+
Azione limitata contro stafilococchi e bacilli gram-

Melicillina et al. come le naturali, ma attive contro gli stafilococchi

Ad ampio spettro, come le naturali e attive contro bacilli gram-

PENICILLINE NATURALI
Benzopenicillina (penicillina G)
Fenossimetil penicillina (benicillina V)

PENICILLINE PENICILLINASI-RESISTENTI
Meticillina
Mecillinam
Cloxacillina
Dicloxacillina

PENICILLINE AD AMPIO SPETTRO
Aminopenicilline (ampicillina, ampicillina)
Cefotaxim, cefotaxime, cefotaxil
Ureidopenicilline (pivampicillina, piperacillina)

Torna alla prima pagina

Esempi di cefalosporine e di cefamicine

Prima e seconda generazione attiva contro gram+ ed alcuni gram-

Terza generazione attiva contro gram+ e maggiore attivita' contro gram-

AGENTI A SPETTRO RISTRETTO (PRIMA GENERAZIONE)	
Cefadossina	Cefadossina
Cefadossina	Cefadossina
Cefazolin	Cefazolin

AGENTI A SPETTRO ESTESO (SECONDA GENERAZIONE)	
Cefotaxim	Cefotaxime
Cefotaxim	Cefotaxil
Cefotaxim	Cefotaxil

AGENTI AD AMPIO SPETTRO (TERZA GENERAZIONE)	
Cefotaxim	Cefotaxime
Cefotaxim	Cefotaxil

Torna alla prima pagina

Struttura generale di antibiotici beta-lattamici

Torna alla prima pagina

Peptidoglycan synthesis

Torna alla prima pagina

La reazione di formazione di legami crociati è una **transpeptidizzazione**.
 I ponti pentapeptidici e i ponti di pentaglicina sono catalizzati da *transpeptidasi*, *transglicosidasi*, *endopeptidasi* e *carbossi-peptidasi*.
 Questi enzimi sono definiti **proteine leganti la penicillina (PBP, penicillin-binding proteins)** e sono presenti sulla membrana cellulare.

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

[Torna alla prima pagina](#)

Le **PBP** sono bersagli per la penicillina e altri antibiotici beta-lattamici.
 I batteri penicillino-resistenti modificano la struttura delle PBP.

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

[Torna alla prima pagina](#)

Meccanismi di resistenza agli antibiotici beta-lattamici

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

[Torna alla prima pagina](#)

Altri antibiotici beta-lattamici

- Carbapenem
- Imipenem
- Meropenem
- Moxifloxacin
- Aztreonam
- Inibitori di beta-lattamasi/beta-lattamico
- Acido clavulanico/amoxicillina
- Acido clavulanico/ticarcillina
- Sulbactam/ampicillina
- Tazobactam/piperacillina

I carbapenemici sono antibiotici ad ampio spettro attivi contro la maggior parte dei gram+ e dei gram-, ad eccezione degli stafilococchi oxacillina-resistenti.

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

[Torna alla prima pagina](#)

GLI INIBITORI DI BETA-LATTAMASI
 Acido clavulanico, Sulbactam

Vengono combinati con penicilline (ampicillina, amoxicillina, piperacillina) per trattare batteri che producono beta lattamasi. Gli inibitori legano e inattivano le beta lattamasi e permettono alle penicilline di entrare nella cellula batterica senza subire la degradazione enzimatica.

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

[Torna alla prima pagina](#)

Altri antibiotici che agiscono sulla sintesi della parete cellulare

LEF, P. M. 1998, J. Bacteriol. 180, 10, 2800-2808. Copyright 1998, American Society for Microbiology

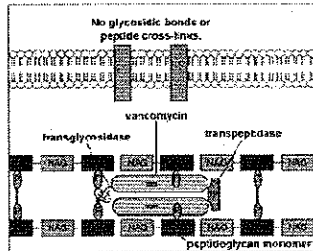
[Torna alla prima pagina](#)

Vancomicina

Interagisce con la D-alanina-D-alanina terminale delle catene laterali penta-peptidiche interferendo con la formazione dei ponti

Attiva contro stafilococchi, oxacillina-resistenti e altri gram+ resistenti ai beta lattamici.

Inattiva sui gram-: molecola grande che non passa la membrana esterna dei gram-



Torna alla prima pagina

Resistenza alla Vancomicina

Interagisce con la D-alanina D-alanina terminale delle catene laterali penta-peptidiche interferendo con la formazione dei ponti

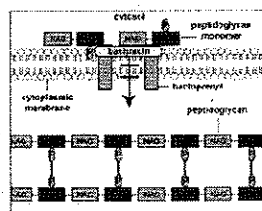
I batteri resistenti sostituiscono una D-alanina con un D-lattato che non lega l'antibiotico

Torna alla prima pagina

BACITRACINA

Miscela di polipeptidi per uso topico (creme, unguenti, spray) per il trattamento delle infezioni della pelle causata dai gram positivi

Defosforila il lipide trasportatore dei precursori del peptidoglicano



Torna alla prima pagina

Inibitori della sintesi proteica

Amminoglicosidi
Tetracicline
Cloramfenicolo
Macrolidi
Clindamicina

Torna alla prima pagina

Amminoglicosidi e aminociclitol

Amminoglicoside	Amminociclolo
Streptomina	Spectinomina
Neomicina	
Gentamicina	
Kanamicina	
Tobramicina	
Amikacina	
Netilmicina	

Prima scelta per infezioni da bacilli gram negativi

Torna alla prima pagina

Si legano irreversibilmente alle proteine dei ribosomi 30S

Due effetti: produzione di proteine aberranti e interruzione della sintesi per rilascio prematuro del mRNA

Battericidi

Azione degli amminoglicosidi

Torna alla prima pagina

- Mutazione del sito legante il ribosoma
- Ridotta penetrazione nella cellula batterica
- Modificazione enzimatica dell'antibiotico mediante fosforilazione, adenilazione o acetilazione dei gruppi amminici e idrossilici

Resistenza agli amminoglicosidi

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

Tetracicline

Tetracicline	Macrolidi
Tetraciclina	Eritromicina
Doxiciclina	Clarithromicina
Mivociclina	Azitromicina
	Spiramicina

Antibiotici ad ampio spettro contro batteri gram positivi ed alcuni gram negativi

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

Inibitori della sintesi proteica

Cloramfenicolo

Amplio spettro, ma utilizzato solo nel trattamento della febbre tifoide perché tossico per le cellule del midollo fino a produrre anemia aplastica

Effetto batteriostatico con inibizione della sintesi proteica attraverso il legame della subunità ribosomiale 50S e blocco dell'allungamento del peptide

Resistenza per alterazione del legame alla subunità 50S dopo acetilazione del gruppo ossidrilico della molecola antibiotica

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

Macrolidi

Tetracicline	Macrolidi
Tetraciclina	Eritromicina
Doxiciclina	Clarithromicina
Mivociclina	Azitromicina
	Spiramicina

Ad ampio spettro, attivi contro batteri gram positivi ed alcuni gram negativi (*neisseria, legionella, treponema, mycoplasma, chlamydia*)

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

- Metilazione dell'RNA ribosomiale 23S che impedisce il legame dell'antibiotico
- Distruzione enzimatica dell'anello lattamico
- Efflusso attivo dell'antibiotico

Meccanismo resistenza ai macrolidi

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

Alterazione delle membrane cellulari

Polimixina B e E (colistina): sono detergenti che distruggono le membrane citoplasmatiche dei batteri sensibili

Sono nefrotossici e l'uso è limitato al trattamento esterno di otiti, infezioni dell'occhio e della pelle

© 2004 Pearson Education, Inc. Tutti i diritti sono riservati. Per informazioni sui diritti di riproduzione, contattare Pearson Education, Inc.

[Torna alla prima pagina](#)

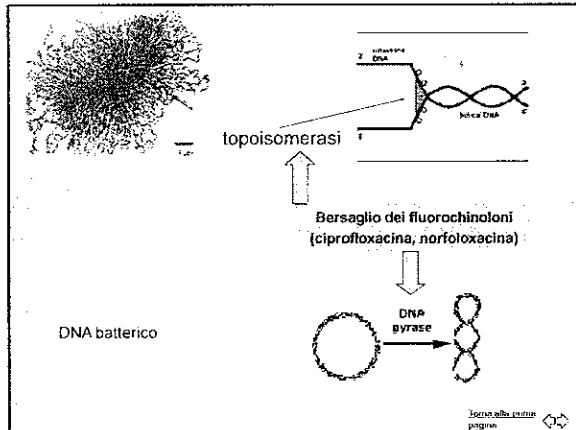
Inibitori della sintesi degli acidi nucleici (DNA e RNA)

Chinoloni (DNA)

Rifampicina e rifabutina (RNA)

Metronidazolo (composti citotossici che distruggono il DNA)

Torna alla prima pagina



Acido nalidixico	levofloxacina
Norfloxacina	lomefloxacina
Ciprofloxacina	Sparfloxacina
Ofloxacina	

Chinoloni

Inibiscono le subunità alfa della DNA girasi e della topoisomerasi necessari per superavvolgere il DNA batterico

Spettro ristretto (ac. Nalidixico) attivi contro bacilli gram-, no gram+

Ampio spettro (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina) attivi contro batteri gram+ e gram-

Torna alla prima pagina

Acido nalidixico	levofloxacina
Norfloxacina	lomefloxacina
Ciprofloxacina	Sparfloxacina
Ofloxacina	

Meccanismi di resistenza ai chinoloni

Ridotta assunzione del farmaco per alterazione delle porine di membrana

Modificazione della DNA girasi

Torna alla prima pagina

Rifampicina

Si lega all'RNA polimerasi DNA-dipendente ed inibisce l'inizio della sintesi dell'RNA

E' battericida per *Mycobacterium tuberculosis*

Torna alla prima pagina

Resistenza alla Rifampicina

Mutazione nella subunità beta dell'RNA polimerasi DNA-dipendente

I Gram negativi sono naturalmente resistenti poiché l'antibiotico idrofobico non supera la parete esterna

Torna alla prima pagina

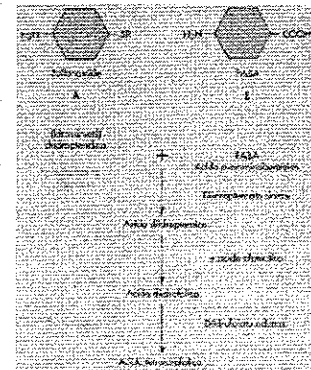
Antimetaboliti

Sulfamidici

Sono efficaci su un gran numero di gram+ e gram-
Farmaci di elezione per il trattamento di infezioni acute del tratto urinario provocate da batteri sensibili come *E. coli*

Torna alla prima pagina

Competono con l'acido p-aminobenzoico impedendo la sintesi di acido folico richiesto come vitamina dai mammiferi che non lo sintetizzano

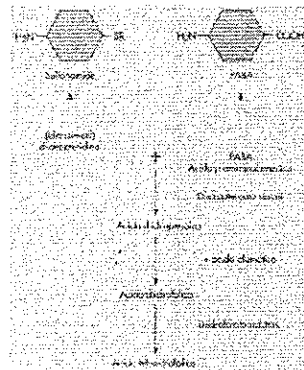


Attività antimetabolica o antagonismo competitivo dei sulfamidici

Torna alla prima pagina

Resistenza ai sulfamidici

- Barriere di impermeabilità
- Ridotta affinità per la idrolato riduttasi



Torna alla prima pagina

Trattamento della tubercolosi



Attivi sulla parete cellulare:

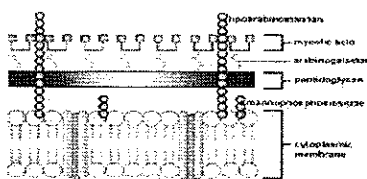
Isoniazide
Etionammide
Etambutolo
Cicloesirina

Attivi sulla sintesi degli acidi nucleici:

Rifampicina
Macrolide (levofloxacina)

Torna alla prima pagina

•Struttura complesso di natura polisaccaridica e proteica, i cui lipidi complessati con le cere formate dagli acidi grassi a lunga catena (acidi micolici) hanno una potente azione adjuvante la patogenicità. Lipidi con ac. micolici sono presenti anche nei Corinebatteri e Nocardia



•La parete cellulare dei Micobatteri:
•*M. tuberculosis*
•*M. leprae*
•*M. bovis*

•MOTT (micobatteri non tubercolari, *M. avium* complex)

•Fattore cordale: particolare derivato degli acidi micolici. Fattore di virulenza di *M. tuberculosis*

•B.C.G. (bacillo di Calmette e Guérin): vaccino antitubercolare, variante apatogena di *M. bovis*

•La tubercolina o purified protein derivative (PPD): proteine micobatteriche purificate e utilizzate per la reazione di Mantoux

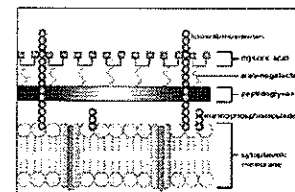
Torna alla prima pagina

Isoniazide e etionammide: influenzano la sintesi dell'acido micolico

Etambutolo: interferisce con la sintesi di arabinogalattano

Cicloesirina: inibisce due enzimi, la D-alanina sintetasi e l'alanina racemasi, che catalizzano la sintesi della parete

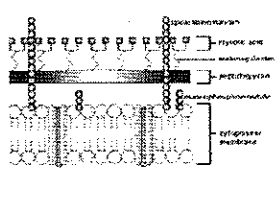
Antibiotici attivi sulla parete dei micobatteri



Torna alla prima pagina

Resistenza a Isoniazide, Etionammide, Etambutolo, Cicloesirina:

- Ridotta assunzione dei farmaci
- Alterazione dei siti bersaglio



Torna alla prima pagina

La resistenza ai farmaci antibatterici:
l'aspetto biologico

Torna alla prima pagina

LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI
I principali meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici sono:

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

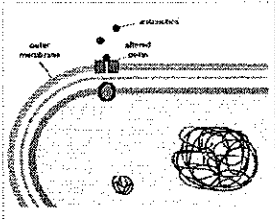
Torna alla prima pagina

LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI
I principali meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici sono:

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Torna alla prima pagina

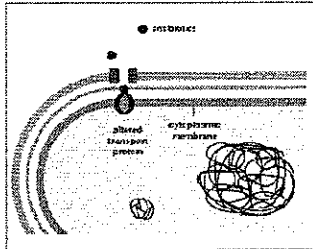
Modificazioni nelle proteine che formano le pareti dei pori possono alterare le dimensioni e la carica dei canali e provocare l'esclusione dell'antibiotico.



Porine alterate

Torna alla prima pagina

Alterato trasporto attraverso la membrana cellulare



Torna alla prima pagina

PORINE E MECCANISMI DI TRASPORTO ALTERATI

Principale meccanismo di resistenza contro:

Beta lattamici
Bacitracina

Farmaci contro la parete dei micobatteri

Aminoglicosidi
Chinoloni
Rifampicina
Antimetaboliti

Torna alla prima pagina

LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI

I principali meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici sono:

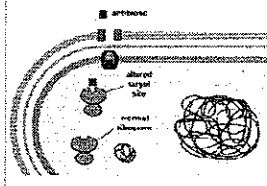
1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Torna alla prima pagina

Alterati ribosomi ed altri targets dell'antibiotico

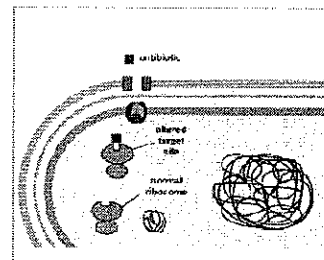
Altered antibiotic-binding site; the antibiotic will not bind.

The enzyme still binds to the substrate; the enzyme reaction still occurs.



Torna alla prima pagina

Alterati ribosomi ed altri targets dell'antibiotico

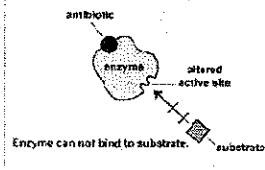


Torna alla prima pagina

Alterati ribosomi ed altri targets dell'antibiotico

Altered antibiotic binding site; the antibiotic will not bind.

The enzyme still binds to the substrate; the enzyme reaction still occurs.



Torna alla prima pagina



Profili delle PBP di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti

Torna alla prima pagina

Alterati targets dell'antibiotico

Vancomycin-tace il tie staphylococci!

Vancomycin

Interdizione di alcuni sistemi

Transpeptidation

Vancomycin-resistant staphylococci

Vancomycin

Cell wall synthesis

Torna alla prima pagina

ALTERAZIONE DEI TARGETS

Principale meccanismo di resistenza contro:

- Beta lattamici (alterate PBP)
- Vancomicina (sostituzione nel peptidoglicano del terminale del pentapeptide da D-alanina in D-lattato o D-serina)
- Amminoglicosidi (mutazione del sito legante il ribosoma)
- Tetracicline (produzione di proteine simili al fattore di allungamento che protegge il ribosoma 30S)

Torna alla prima pagina

ALTERAZIONE DEI TARGETS-2

Principale meccanismo di resistenza contro:

- Macrolidi (metilazione dell'RNA ribosomiale 23S che impedisce il legame dell'antibiotico)
- Chinoloni (alterazione delle subunità alfa della DNA girasi)
- Rifampicina (modificazione della subunità beta dell'RNA polimerasi)
- Sulfamidici (ridotta affinità di idrofolato riduttasi)

Torna alla prima pagina

LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI

I principali meccanismi di resistenza ai farmaci antibatterici sono:

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Torna alla prima pagina

Produzione intra ed extra cellulare di enzimi inattivanti

Enzyme inactivation by antibiotic

SECRETION

EXTRACELLULAR

INTRACELLULAR

cytoplasmic membrane

peptidoglycan

Torna alla prima pagina

PRODUZIONE ENZIMI DEGRADATIVI

Principale meccanismo di resistenza contro:

- Beta lattamici (beta lattamasi)
- Amminoglicosidi (fosforilazione, adenilazione e acetilazione della molecola)
- Cloramfenicolo (acetilazione)
- Macrolidi (distruzione dell'anello lattonico da parte di una eritromicina esterasi)
- Sulfamidici (produzione di timidina come antagonista)

Torna alla prima pagina

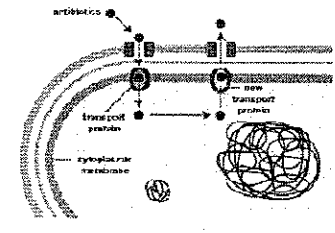
LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI

**I principali meccanismi di resistenza ai farmaci
antibatterici sono:**

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

[Torna alla prima pagina](#)

Pompe di efflusso



^a The values are the average of three experiments.

Torne elk priisi 

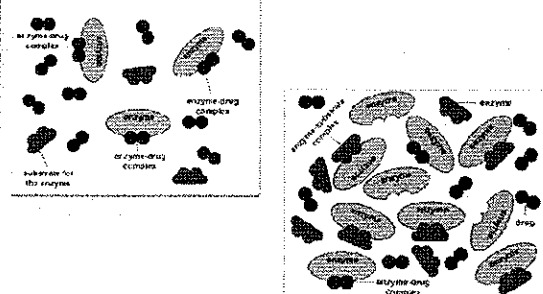
LA RESISTENZA AI FARMACI ANTIBATTERICI

**I principali meccanismi di resistenza ai farmaci
antibatterici sono:**

1. Alterazione ed interferenza nel trasporto del farmaco
2. Attivazione di pompe di efflusso
3. Modificazione del sito bersaglio dell'antibiotico
4. Distruzione o inattivazione del farmaco
5. Modulazione dell'espressione genica per produrre un maggior numero di siti bersaglio (competizione con il substrato)

Torna alla prima pagina

Resistenza alla competizione con il substrato

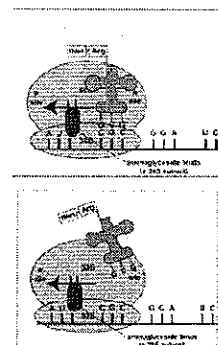
[illegible]

Tomada de decisão

Esempi di meccanismi di resistenza multifattoriale contro le principali classi di antibiotici

Torna alla pagina 

- Mutazione del sito legante il ribosoma
- Ridotta penetrazione nella cellula batterica
- Modificazione enzimatica dell'antibiotico mediante fosforilazione, adenilazione o acetilazione dei gruppi amminici e idrossilici



Resistenza agli amminoglicosidi

THE UNIVERSITY OF CHICAGO LIBRARY
540 EAST 58TH STREET, CHICAGO, ILL. 60637
TEL: 773-936-5000 FAX: 773-936-5001

Terra alla prima

• Diminuita penetrazione dell'antibiotico

• Efflusso attivo

• Alterazione del sito bersaglio ribosomiale, con produzione di fattori simili che legano l'antibiotico senza che la sintesi proteica sia alterata

• Modificazione enzimatica dell'antibiotico

Meccanismi di resistenza alle tetraciline

Torna alla prima pagina

• Metilazione dell'RNA ribosomiale 23S che impedisce il legame dell'antibiotico

• Distruzione enzimatica dell'anello lattamico

• Efflusso attivo dell'antibiotico

Meccanismi resistenza ai macrolidi

Torna alla prima pagina

Comparazione fra genomi

Species	bp	'genes'
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,830,137	1,743
<i>Campylobacter jejuni</i>	1,641,481	1,708
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4,115,291	3,924
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,184,406	2,121
<i>Escherichia coli</i>	4,639,221	4,288

Functions: 20% metabolism, 10% transport, 10% regulation & replication, 5% structural, 5% protein synthesis

50% tra funzioni sconosciute o finalizzate a meccanismi di resistenza e patogenicità

Torna alla prima pagina

Table 12-1 Antibiotic Resistance

Antibiotic	Resistance Mechanism	Organism
Penicillin	β-lactamase (hydrolysis of β-lactam ring)	<i>Staphylococcus aureus</i>
Streptomycin	Adenosine transferase (modification of streptomycin)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Tetracycline	1. Ribosomal protection (modification of 30S subunit) 2. Efflux pump (pumps out tetracycline)	<i>Escherichia coli</i>
Glycopeptide	1. Glycopeptide acetyltransferase (modification of glycopeptide) 2. Glycopeptide phosphatase (modification of glycopeptide)	<i>Enterococcus faecalis</i>
Chloramphenicol	1. Acetyltransferase (modification of chloramphenicol) 2. Efflux pump (pumps out chloramphenicol)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vancomycin	1. Vancomycin resistance (modification of vancomycin) 2. Efflux pump (pumps out vancomycin)	<i>Enterococcus faecalis</i>
Trimethoprim	1. Dihydrofolate synthase (modification of trimethoprim) 2. Efflux pump (pumps out trimethoprim)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Fluoroquinolone	1. DNA gyrase (modification of DNA gyrase) 2. Efflux pump (pumps out fluoroquinolone)	<i>Escherichia coli</i>
Polymyxin	1. Polymyxin resistance (modification of polymyxin) 2. Efflux pump (pumps out polymyxin)	<i>Enterobacteriaceae</i>

Torna alla prima pagina

Erythromycin Use and Resistance (1987-1995)

These data from Plotkin suggest that as drug use increased in the United States, the percentage of isolates resistant to erythromycin increased. A correlation is observed between the use of erythromycin and the increase in resistance.

Torna alla prima pagina

Sterilizzazione, disinfezione e antisepsi

Torna alla prima pagina

Definizioni

Sterilizzazione - Uso di procedure fisiche o di agenti chimici finalizzato alla distruzione di tutte le forme microbiche, incluse le spore batteriche.

Capitolino - Uno di procedure rischiose è di usare i chimici finalizzati alla distruzione delle maggiori parti delle forme microbiche. Le spore batteriche e gli altri micropor-ganismi relativamente resistenti (per esempio, micobatteri, virus, funghi) possono rimanere vitali; i disinfettanti sono suddivisi in agenti a l'attività elevata, infamecchi e bassa.

Antisepsi - Uso di agenti chimici sulla cute o su altri tessuti vivi con lo scopo di inibire o eliminare i microbi; non è azione sporicida.

**Germicidi - Agenti chimici capaci di uccidere i micrbi: le
SCORTE POSSONO SALVARVI LA VITA**

Sporicidi - Germicidi capaci di uccidere le spore batteriche

Rinascimento - Processo con il quale la contaminazione microbica delle superfici inumane e ridotti e livelli di "sicurezza".

Le S. K. Murthy, J. S. Rosenthal, C. S. Kobayashi, M. K. Malhotra
Pain Medicine

Torna alla prima 

Metodi di sterilizzazioni

INFOFO	CONFERIMENTI O SERVIZI
ALFA ROMEO	
Vapori da trasporto	21.000 t/22.000 t per nave intermedia in tempo
Carichi	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Trasporto	100 t di 3.272-3.455 km fra H&A
Trasporto LV	Espresso versato in nave a 12.000 t/13.000 t in 24 ore
Carichi da trasporto	100 t/120 t per nave intermedia in tempo
SEVRELANI SOTTO FOUR E VAPORI CAVEND	
Carichi da nave	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Carichi da nave	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Vapori da trasporto	21.000 t/22.000 t per nave intermedia in tempo
Carichi	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Trasporto	100 t di 3.272-3.455 km fra H&A
Trasporto LV	Espresso versato in nave a 12.000 t/13.000 t in 24 ore
Carichi da trasporto	100 t/120 t per nave intermedia in tempo
SEVRELANI SOTTO FOUR E VAPORI CAVEND	
Carichi da nave	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Carichi da nave	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Vapori da trasporto	21.000 t/22.000 t per nave intermedia in tempo
Carichi	meno 12.000 t per nave intermedia in tempo
Trasporto	100 t di 3.272-3.455 km fra H&A
Trasporto LV	Espresso versato in nave a 12.000 t/13.000 t in 24 ore
Carichi da trasporto	100 t/120 t per nave intermedia in tempo

Leif S. Murray & S. Keshava (S. Keshava, M.D. and
Pediatrics)

Torna alla pagina 

Metodi di disinfezioni

METODO	CONCENTRAZIONE (LIVELLO DI ATTIVITÀ)
Calore	
Calore critica	Da 75°C a 100°C per 30 minuti (alto)
Bisodici	
Solapalade	2% (basso)
Bicarbonato di sodio	Dal 3 al 25% (alto)
Formaldeide	Dal 3% al 6% (alto, intermedio)
Bisodici di cloro	Varievoli (alto)
Acido peracetico	Varievoli (alto)
Composti clorati	Dal 100 a 1000 ppm di cloro libero (alto)
Alcolici (alcolici, isopropanolo)	Dal 70% a 95% (intermedio)
Composti fenolici	Dal 0,5% a 5% (intermedio, basso)
Composti iodici	Da 50 a 500 ppm di iodio (alto, intermedio)
Composti di altri minerali (cristallino)	Dal 0,1% al 1,6% (basso)

J. F. E. M., n. 8 Kosterthal, G. S. Koberecki, M. E. Wotter

Torna alle prime 

Agenti antisettici

AGENTE ANTISETTICO	CONCENTRAZIONE
Alcolici (alcolici isopropilici)	Dal 70% al 90%
Chlorox	Dal 1 a 2 mg di Cloxibenzolo sul 100 cc di Cloxibenzolo disponibile
Chloroxine	Dalla 0,5% al 4%
Peracido ossiacetico	Dalla 0,5% al 3,75%
Iodocloro	Dalla 0,5% al 2%

Subject: Mathematics

Torneo delle cinque

Proprietà
germicide dei
disinfettanti e
degli agenti
antisettici

[illegible]

2 F.R. Mursay, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.J. Feller
Microbiology

Totum nlla prima

M13

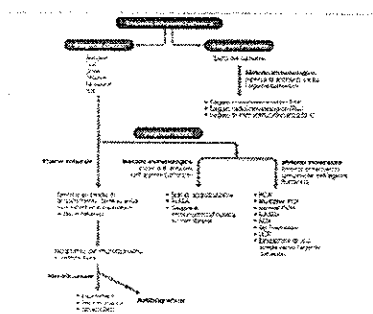
DIAGNOSI BATTERIOLOGICA

DIAGNOSI BATTERIOLOGICA

Ha lo scopo di identificare l'agente patogeno responsabile di una malattia infettiva allo scopo di suggerire un appropriato trattamento terapeutico.

DIAGNOSI BATTERIOLOGICA

- **DIAGNOSI DIRETTA** = tende a realizzare l'isolamento dell'agente patogeno
- **DIAGNOSI INDIRETTA** = tende a rilevare la risposta immunitaria dell'ospite all'agente infettivo



PRELIEVO DEL CAMPIONE

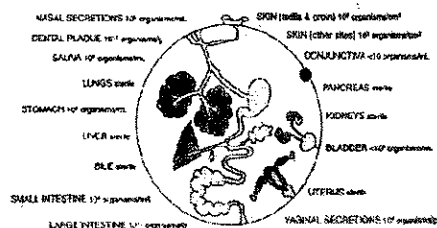
ZONE NORMALMENTE STERILI

- Sangue e midollo
- Liquido cefalo rachidiano (LCR)
- Liquido articolare o della cavità pleurica
- Tessuti profondi
- Vie respiratorie inferiori
- Urine (se il campione è opportunamente raccolto)

ZONE CON POPOLAZIONE BATTERICA RESIDENTE

- Bocca, naso, vie respiratorie superiori
- Cute
- Tratto gastrointestinale
- Tratto genitale femminile
- Uretra

DISTRIBUZIONE DEI MICRORGANISMI NEL CORPO UMANO



MODALITA' DI TRASPORTO DEL CAMPIONE

- Usare contenitori idonei e opportuni terreni di trasporto
- Etichettare adeguatamente i campioni
- Completare la richiesta di esame con la diagnosi presunta
- Inviare rapidamente il campione al laboratorio in appropriate condizioni di temperatura (+4°C o al massimo a temperatura ambiente, mai a 37°C).

ESAME MICROSCOPICO DIRETTO

L'esame microscopico può fornire precise indicazioni diagnostiche:

- quando si esamini un materiale normalmente sterile o comunque proveniente da zone non in comunicazione con l'esterno (liquido cefalo-rachidiano, essudato pleurico o peritoneale, materiale purulento proveniente da raccolte chiuse)
- quando si esamini un materiale nella cui popolazione batterica normale non siano compresi batteri con i caratteri morfologici e/o tintoriali del batterio osservato

ESAME MICROSCOPICO A FRESCO

Der Mikrobiologie & Molekularbiologie (Frankfurt)
R. Cervenka, V. Sanyal
Hamburg

COLORAZIONI SEMPLICI

Sono quelle che prevedono l'impiego di un solo colorante:

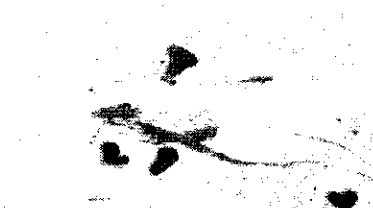
- cristalvioletto
- fucsina basica
- blu di metilene

COLORAZIONI DIFFERENZIALI

Sono quelle che prevedono l'impiego di più di un colorante:

- Colorazione di Gram
- Colorazione di Ziehl-Neelsen

COLORAZIONE DI ZIEHL-NEESEN



Striscio su vetrino di escreato di un paziente con tubercolosi polmonare.
Bacilli alcool-acido resistenti colorati in rosso.
Leucociti polimorfonucleati colorati in blu

Dr. Maurizio Gioiello - Mario Nigro - Nicola
R. Crivello, A. Sestini
1997

ESAME CULTURALE

I terreni di coltura si distinguono in base allo stato fisico in:

- liquidi (brodo)
- solidi (brodo normale solidificato con agar)

BRODO NORMALE o BRODO NUTRITIVO

- peptone (composto derivato dalla digestione parziale di proteine animali) 0,5%
- estratto di carne 0,3%
- NaCl (per renderla isotonica)
- tampone fosfato (pH 7,0)
- H₂O

AGAR

- polisaccaride acido estratto da alghe rosse del genere *Gelidium*, frequenti nei mari tropicali
- formato per il 70% da agarosio e per il 30% da agarpectina
- non viene metabolizzato dalla maggior parte dei batteri
- liquido a temperatura > 80°C
- addizionato ad un terreno di coltura nella proporzione dell'1,5 - 2%
- gelifica a temperatura compresa tra 42-47°C.

COMPOSIZIONE CHIMICA DEI TERRENI

Chimicamente definita

molto costosi ed utilizzati esclusivamente per l'identificazione di batteri con particolari esigenze nutrizionali

Indefinita

contenenti sostanze naturali quali peptone, siero, liquido ascitico, sangue, estratto di lievito etc.

TERRENI

Terreni minimi

Contengono carbonio, azoto, zolfo e fosforo sotto forma di sali inorganici, aggiunti in concentrazione nota

TERRENI

Terreni di arricchimento

Sono addizionati di:

- sangue
- siero
- estratto di lievito
- infusi di cuore e cervello
- carboidrati
- amminoacidi

Vengono utilizzati per far crescere microrganismi patogeni particolarmente esigenti

TERRENI

Terreni selettivi

Contengono:

- **coloranti** (cristalvioletto, verde brillante, fucsina basica)
- **antibiotici** con attività batteriostatica nei confronti dei microrganismi contaminanti

Vengono utilizzati per far crescere microrganismi patogeni che si trovino frammentati alla flora microbica residente (campioni provenienti da pelle, gola, naso, intestino, vagina)

TERRENI

Terreni differenziali

Contengono carboidrati (zuccheri) ed indicatori di pH, che consentono di distinguere tra microrganismi in grado di fermentare specifici carboidrati, in base alla colorazione delle colonie e alla loro morfologia.

Indicatori di pH sono:

- rosso fenolo
- blu di bromofenolo

TERRENI

Terreni differenziali

Agar-sangue

Terreno allestito con l'aggiunta di 5% di sangue (di montone o di cavallo) utilizzato per evidenziare la capacità di emolisi dei batteri

α -emolisi = emolisi parziale che dà luogo alla formazione di un alone verde intorno alla colonia per degradazione della bilirubina a biliverdina

β -emolisi = emolisi completa che dà luogo alla formazione di un alone trasparente intorno alla colonia

γ -emolisi = mancanza di emolisi

COLTURE SINCRONE

In una popolazione batterica sono presenti batteri in diverse fasi di crescita

Per ottenere colture in cui le cellule si trovino nella stessa fase del ciclo di divisione si può:

- mettere le cellule in terreno privo di timina (viene inibita la sintesi del DNA) e poi aggiungere timina dando quindi luogo ad una fase di crescita logaritmica simultanea di tutte le cellule
- abbassare la temperatura della coltura e poi riportarla a 37°C
- filtrare le cellule della coltura separandole in base alle dimensioni

TEMPO DI DUPLICAZIONE DEI BATTERI

- | | |
|--|-----------|
| • <i>Escherichia coli</i>
(in condizione di coltura ottimali) | 20-30 min |
| • <i>Escherichia coli</i>
(nell'intestino umano) | 12 ore |
| • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 18 ore |
| • <i>Treponema pallidum</i> | 33 ore |

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA BATTERICA

TEMPERATURA

- Psicrofili 15-20°C (*Listeria monocytogenes* anche <10°C)
- Mesofili 20-45°C
- Termofili 45-60°C

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA BATTERICA

OSSIGENO

Aerobi obbligati: crescono solo in presenza di ossigeno atmosferico

Anaerobi facoltativi: crescono sia in condizioni aerobie che anaerobie

Anaerobi obbligati: crescono solo in assenza di ossigeno atmosferico

Microaerofili: crescono in ambienti con ridotta pressione parziale di ossigeno; crescono bene in atmosfera addizionata di CO₂

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA BATTERICA

pH

Il valore ottimale di pH è compreso tra 6,5 e 7,5

Alcuni batteri preferiscono il pH alcalino, altri preferiscono il pH fortemente acido

FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA BATTERICA

PRESSIONE OSMOTICA

I microrganismi replicano generalmente meglio in un terreno con concentrazione osmotica più bassa della propria, in quanto questa condizione permette la penetrazione dell'acqua all'interno della cellula.

La pressione osmotica del terreno può essere modificata in base alla concentrazione di cloruro di sodio o di glucosio

ASPETTO DELLE COLONIE

Gram⁺ provvisti di capsula = colonie lisce (S)

Gram⁺ sprovvisti di capsula = colonie rugose (R)

Gram⁻ con LPS completo di antigene O = colonie lisce (S)

Gram⁻ con LPS incompleto di antigene O = colonie lisce (R)

ISOLAMENTO BATTERICO

E' necessario tenere conto del sito di provenienza del campione:

- pus
- liquido cefalo rachidiano
- sangue

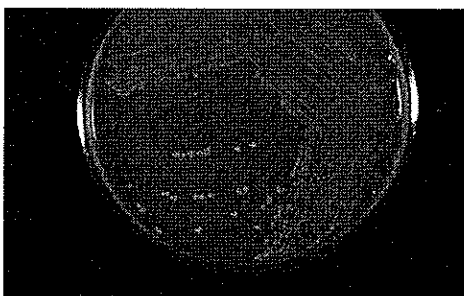
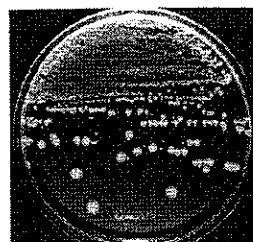
generalmente contengono un solo tipo di microorganismo

- materiale fecale
- tamponi oro-faringei
- altri materiali biologici

generalmente contengono microrganismi contaminanti, oltre al patogeno o ai patogeni responsabili dell'infezione

ISOLAMENTO CULTURALE MEDIANTE TECNICA DELLA DISSEMINAZIONE IN SUPERFICIE

- Utilizzare terreni solidi in piastre di Petri del diametro di 12 cm.
- Deposare una piccola quantità di materiale patologico da esaminare ai margini della piastra (se il materiale è molto denso stemperarlo con soluzione fisiologica o brodo sterile)
- Utilizzando una spatola distribuire il materiale sulla superficie del terreno in modo da avere la formazione di colonie ravvicinate nel primo tratto di semina e colonie isolate nell'ultimo tratto
- Successivamente prelevare sterilmente i batteri di una colonia isolata (formata cioè da una sola cellula batterica iniziale) ed allestire una cultura pura



INDAGINI SIEROLOGICHE

Servono per la:

- identificazione e quantificazione di antigeni batterici
- valutazione della risposta anticorpale dell'ospite agli agenti infettanti

La medesima tecnica può essere utilizzata per valutare sia l'antigenemia che l'assetto anticorpale

RILEVAZIONE DI MACROMOLECOLE MICROBICHE

Presenza di strutture antigeniche specifiche dei batteri messe in evidenza mediante impiego di anticorpi

- Reazione di agglutinazione
- Reazione di immunofluorescenza
- Tecniche immunoenzimatiche (ELISA)
- Western blot
- Sonde molecolari
- Limulus test

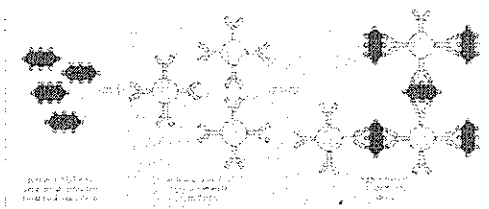
REAZIONE DI AGGLUTINAZIONE

Agglutinazione su vetrino

Prevede l'impiego di anticorpi, ottenuti in un animale immunizzato, messi a contatto con il batterio o con suoi antigeni solubili

Agglutinazione al lattice (AL)

Utilizzato per evidenziare gli antigeni polisaccaridici della capsula batterica, costituiti da sequenze ripetitive di zuccheri in grado di legare gli anticorpi in più punti. Per il test si utilizzano anticorpi legati a particelle di lattice



Un campione di fluido cerebrospinale contenente batteri (p. es. *Haemophilus influenzae*) viene mescolato con una sospensione di particelle di lattice ricoperte di anticorpi specifici (anticorpi contro la capsula di *H. influenzae*). L'interazione tra antigene e anticorpi causa un'immediata agglutinazione di particelle visibile ad occhio nudo.

REAZIONE DI IMMUNOFLUORESCENZA (IF) PER EVIDENZIARE ANTIGENI BATTERICI

IMMUNOFLUORESCENZA DIRETTA

Si utilizza un anticorpo coniugato con fluoresceina isotiocianato, che sia specifico per l'antigene in esame

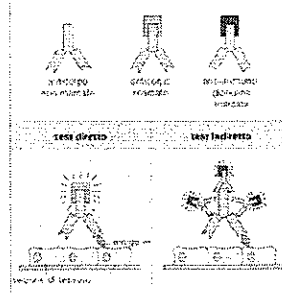
IMMUNOFLUORESCENZA INDIRETTA

Si utilizza un anticorpo specifico per l'antigene in esame ma non coniugato, che viene riconosciuto da un secondo anticorpo coniugato e diretto contro regioni costanti delle immunoglobuline della specie in cui è stato prodotto il primo anticorpo

REAZIONE DI IMMUNOFLUORESCENZA (IF) PER EVIDENZIARE ANTIGENI BATTERICI

La fluoresceina è un fluorocromo che quando viene eccitato da una luce ad una certa lunghezza d'onda emette una luce ad una lunghezza d'onda maggiore. Il microscopio a fluorescenza utilizza una lampada che emette luce ultravioletta che eccita la fluoresceina che emette quindi una luce verde brillante.

Il limite della tecnica è rappresentato dalla necessità di una adeguata consistenza numerica del batterio ricercato



Test con anticorpi fluorescenti per la ricerca e l'identificazione di antigeni microbici (o tessuti) o di anticorpi diretti contro entrambi. Nel test diretto, l'anticorpo marcato con colorante fluorescente è applicato su una sezione di tessuto che contiene l'antigene; quindi l'anticorpo in eccesso viene lavato e l'anticorpo rimasto legato è visualizzato attraverso microscopio a fluorescenza. Nel test indiretto, l'antigene è rilevato mediante aggiunta di un anticorpo non marcato e successivamente con un anti-anticorpo marcato con una sostanza fluorescente, che amplifica il segnale (se il primo anticorpo è umano, il secondo anticorpo sarà un anticorpo contro le immunoglobuline umane, prodotto in una specie diversa da quella umana).

RILEVAZIONE DI ANTICORPI

- Reazione di fissazione del complemento
- Test immunoenzimatico (ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay)
- Test di immunofluorescenza indiretta (IFI)

REAZIONE DI FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

- Utilizzata per documentare la presenza di anticorpi nel siero
- Siero del paziente viene privato del complemento (30' a 56° C)
- Siero inattivato viene cimentato con l'antigene, in presenza di complemento fresco di cavia
- Se nel siero del paziente sono presenti anticorpi specifici questi si legano all'antigene ed il complemento si lega all'immunocomplesso. Si aggiunge quindi un sistema rivelatore (globuli rossi di montone + anticorpi anti-globuli rossi di montone)
- Se il siero del paziente è positivo (cioè contiene anticorpi contro l'antigene) i globuli rossi di montone rimangono integri, in quanto il complemento si è legato al primo immunocomplesso
- Se il siero del paziente è negativo (cioè non contiene anticorpi contro l'antigene) i globuli rossi di montone vengono lisi, in quanto il complemento si lega all'immunocomplesso globuli rossi- anticorpi anti globuli rossi

La reazione si evidenzia con liberazione di emoglobina

REAZIONE DI IMMUNOFLUORESCENZA INDIRETTA (IFI)

Utilizzata per documentare presenza di anticorpi nel siero

Sul vetrino viene fissato l'antigene noto ed il siero, opportunamente diluito, viene messo ad incubare con l'antigene. Successivamente si aggiungono anticorpi anti-immunoglobuline umane, prodotti in animali e coniugati con isotiocianato di fluoresceina.

Osservato al microscopio a fluorescenza, se il campione è positivo l'antigene si presenterà fluorescente

Test immunoenzimatico (ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay)

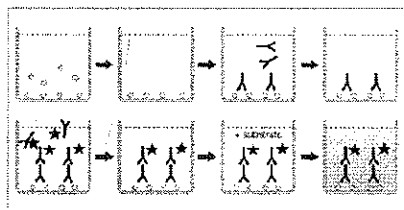
Utilizzato per la ricerca di anticorpi nel siero

Si impiega l'antigene fissato su una superficie di plastica (piastra) per catturare e separare l'anticorpo specifico dagli altri anticorpi presenti nel siero del paziente.

L'anticorpo fissato viene poi evidenziato da un anticorpo anti-IgG umana legato covalentemente ad un enzima (perossidasi, fosfatasi alcalina, β -galattosidasi).

La quantificazione avviene con tecniche spettrofotometriche, attraverso la valutazione dell'intensità del colore prodotto in risposta alla conversione enzimatica del relativo substrato cromogeno.

La reale concentrazione dell'anticorpo viene determinata per confronto con diluizioni standard dell'anticorpo stesso



G. Anselmi, M. Corrado, G. Ruffi, G. M. Ruffi: *Principi di Microbiologia Medica* - Giunti 2004, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

MC-FARLAND STANDARD

- La scala degli standards di McFarland è rappresentata da una serie di fiale contenenti BaSO_4 , di opacità differenti, che permettono la valutazione della densità delle sospensioni batteriche
- La densità di una sospensione batterica è valutata per confronto con una sospensione di opacità nota contenuta in una fiala dello stesso diametro

MC-FARLAND STANDARD

Standard	Concentrazione batterica (1) $\times 10^8$	Densità ottica teorica (2) a 550nm
0.5	150	0.125
1	300	0.25
2	600	0.50
3	900	0.75
4	1200	1.00
5	1500	1.25

- 1) La concentrazione batterica varia secondo le dimensioni dei microrganismi
- 2) I valori corrispondono alle densità ottiche delle sospensioni batteriche e non a quelle delle particelle di BaSO_4

ANTIBIOGRAMMA

Metodo della brodo diluizione

- Preparare una soluzione madre di antibiotico
- Allestire provette con 1ml di brodo Müller-Hinton e diluire serialmente l'antibiotico
- Preparare l'inoculo pari al valore 0,5 della scala di Mc-Farland
- Aggiungere inoculo standardizzato alle provette (0,1 ml)
- Agitare ed incubare 16-18 ore a 37°C
- Seminare una provetta di controllo senza antibiotico

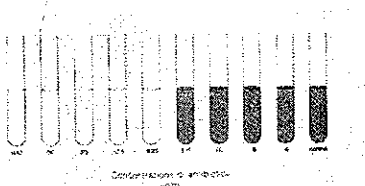
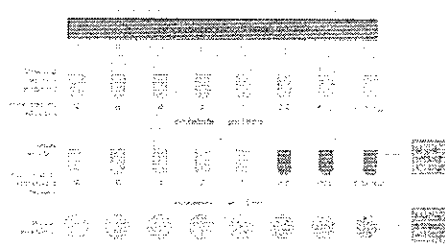


Fig. 1-5: Inoculo standardizzato di 10^8 cellule batteriche per ml di brodo di coltura. La turbidità della sospensione batterica è correlata alla concentrazione di BaSO_4 in soluzione.



Minima Concentrazione Inibente (MIC)

Minima Concentrazione Battericida (MBC).

ANTIBIOGRAMMA

Tecnica di Kirby-Bauer

- Seminare 4-5 colonie in 4ml di brodo
- Incubare a 37°C per 18 ore
- Immergere un tampone nella brodocoltura e strizzarlo contro la parete della provetta
- Strisciare il tampone sulla piastra in modo uniforme ruotando la piastra di 60°
- Applicare i dischi a distanza maggiore di 25mm dal bordo della piastra e ad distanza tra i centri dei dischi non inferiore a 24mm
- Capovolgere la piastra e incubarla a 37°C per 16-18 ore
- Misurare gli aloni di inibizione

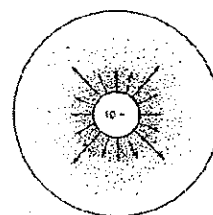
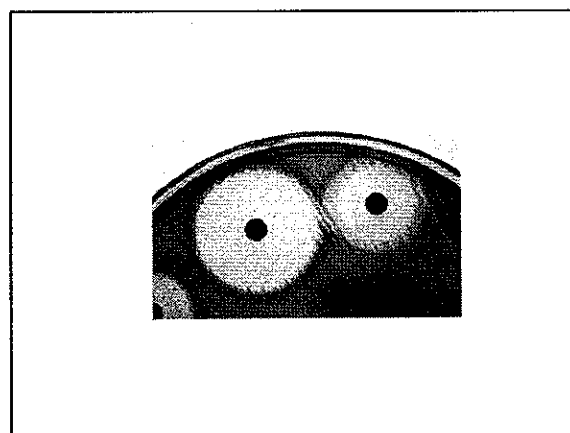
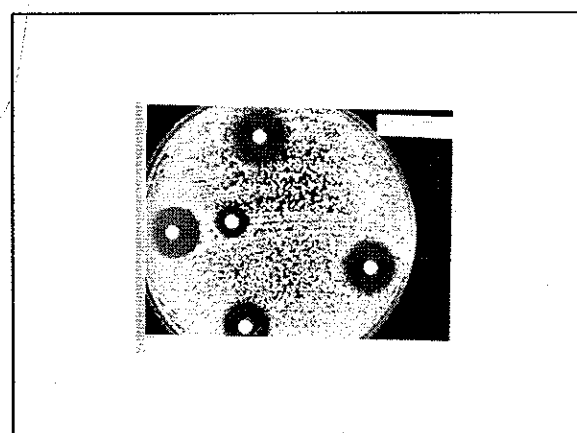
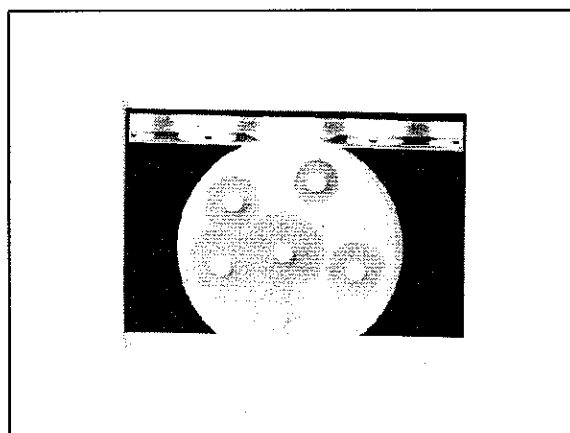
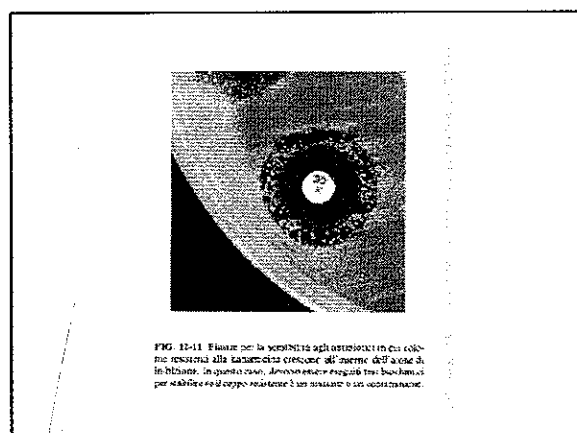
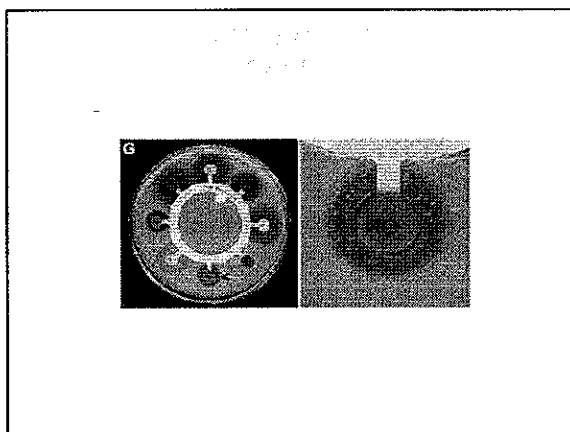
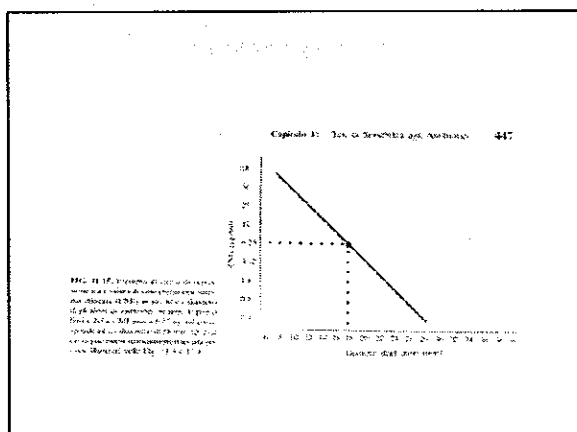


Fig. 1-6: Diagramma che mostra il principio della tecnica di Kirby-Bauer. La misura della dimensione delle zone di inibizione è correlata alla sensibilità dell'antibiotico.



[illegible]

C. 1950-1951		C. 1951-1952		C. 1952-1953		C. 1953-1954		C. 1954-1955		C. 1955-1956		C. 1956-1957		C. 1957-1958		C. 1958-1959		C. 1959-1960		C. 1960-1961		C. 1961-1962		C. 1962-1963		C. 1963-1964		C. 1964-1965		C. 1965-1966		C. 1966-1967		C. 1967-1968		C. 1968-1969		C. 1969-1970		C. 1970-1971		C. 1971-1972		C. 1972-1973		C. 1973-1974		C. 1974-1975		C. 1975-1976		C. 1976-1977		C. 1977-1978		C. 1978-1979		C. 1979-1980		C. 1980-1981		C. 1981-1982		C. 1982-1983		C. 1983-1984		C. 1984-1985		C. 1985-1986		C. 1986-1987		C. 1987-1988		C. 1988-1989		C. 1989-1990		C. 1990-1991		C. 1991-1992		C. 1992-1993		C. 1993-1994		C. 1994-1995		C. 1995-1996		C. 1996-1997		C. 1997-1998		C. 1998-1999		C. 1999-2000		C. 2000-2001		C. 2001-2002		C. 2002-2003		C. 2003-2004		C. 2004-2005		C. 2005-2006		C. 2006-2007		C. 2007-2008		C. 2008-2009		C. 2009-2010		C. 2010-2011		C. 2011-2012		C. 2012-2013		C. 2013-2014		C. 2014-2015		C. 2015-2016		C. 2016-2017		C. 2017-2018		C. 2018-2019		C. 2019-2020		C. 2020-2021		C. 2021-2022		C. 2022-2023		C. 2023-2024		C. 2024-2025		C. 2025-2026		C. 2026-2027		C. 2027-2028		C. 2028-2029		C. 2029-2030		C. 2030-2031		C. 2031-2032		C. 2032-2033		C. 2033-2034		C. 2034-2035		C. 2035-2036		C. 2036-2037		C. 2037-2038		C. 2038-2039		C. 2039-2040		C. 2040-2041		C. 2041-2042		C. 2042-2043		C. 2043-2044		C. 2044-2045		C. 2045-2046		C. 2046-2047		C. 2047-2048		C. 2048-2049		C. 2049-2050		C. 2050-2051		C. 2051-2052		C. 2052-2053		C. 2053-2054		C. 2054-2055		C. 2055-2056		C. 2056-2057		C. 2057-2058		C. 2058-2059		C. 2059-2060		C. 2060-2061		C. 2061-2062		C. 2062-2063		C. 2063-2064		C. 2064-2065		C. 2065-2066		C. 2066-2067		C. 2067-2068		C. 2068-2069		C. 2069-2070		C. 2070-2071		C. 2071-2072		C. 2072-2073		C. 2073-2074		C. 2074-2075		C. 2075-2076		C. 2076-2077		C. 2077-2078		C. 2078-2079		C. 2079-2080		C. 2080-2081		C. 2081-2082		C. 2082-2083		C. 2083-2084		C. 2084-2085		C. 2085-2086		C. 2086-2087		C. 2087-2088		C. 2088-2089		C. 2089-2090		C. 2090-2091		C. 2091-2092		C. 2092-2093		C. 2093-2094		C. 2094-2095		C. 2095-2096		C. 2096-2097		C. 2097-2098		C. 2098-2099		C. 2099-2100		C. 2100-2101		C. 2101-2102		C. 2102-2103		C. 2103-2104		C. 2104-2105		C. 2105-2106		C. 2106-2107		C. 2107-2108		C. 2108-2109		C. 2109-2110		C. 2110-2111		C. 2111-2112		C. 2112-2113		C. 2113-2114		C. 2114-2115		C. 2115-2116		C. 2116-2117		C. 2117-2118		C. 2118-2119		C. 2119-2120		C. 2120-2121		C. 2121-2122		C. 2122-2123		C. 2123-2124		C. 2124-2125		C. 2125-2126		C. 2126-2127		C. 2127-2128		C. 2128-2129		C. 2129-2130		C. 2130-2131		C. 2131-2132		C. 2132-2133		C. 2133-2134		C. 2134-2135		C. 2135-2136		C. 2136-2137		C. 2137-2138		C. 2138-2139		C. 2139-2140		C. 2140-2141		C. 2141-2142		C. 2142-2143		C. 2143-2144		C. 2144-2145		C. 2145-2146		C. 2146-2147		C. 2147-2148		C. 2148-2149		C. 2149-2150		C. 2150-2151		C. 2151-2152		C. 2152-2153		C. 2153-2154		C. 2154-2155		C. 2155-2156		C. 2156-2157		C. 2157-2158		C. 2158-2159		C. 2159-2160		C. 2160-2161		C. 2161-2162		C. 2162-2163		C. 2163-2164		C. 2164-2165		C. 2165-2166		C. 2166-2167		C. 2167-2168		C. 2168-2169		C. 2169-2170		C. 2170-2171		C. 2171-2172		C. 2172-2173		C. 2173-2174		C. 2174-2175		C. 2175-2176		C. 2176-2177		C. 2177-2178		C. 2178-2179		C. 2179-2180		C. 2180-2181		C. 2181-2182		C. 2182-2183		C. 2183-2184		C. 2184-2185		C. 2185-2186		C. 2186-2187		C. 2187-2188		C. 2188-2189		C. 2189-2190		C. 2190-2191		C. 2191-2192		C. 2192-2193		C. 2193-2194		C. 2194-2195		C. 2195-2196		C. 2196-2197		C. 2197-2198		C. 2198-2199		C. 2199-2200		C. 2200-2201		C. 2201-2202		C. 2202-2203		C. 2203-2204		C. 2204-2205		C. 2205-2206		C. 2206-2207		C. 2207-2208		C. 2208-2209		C. 2209-2210		C. 2210-2211		C. 2211-2212		C. 2212-2213		C. 2213-2214		C. 2214-2215		C. 2215-2216		C. 2216-2217		C. 2217-2218		C. 2218-2219		C. 2219-2220		C. 2220-2221		C. 2221-2222		C. 2222-2223		C. 2223-2224		C. 2224-2225		C. 2225-2226		C. 2226-2227		C. 2227-2228		C. 2228-2229		C. 2229-2230		C. 2230-2231		C. 2231-2232		C. 2232-2233		C. 2233-2234		C. 2234-2235		C. 2235-2236		C. 2236-2237		C. 2237-2238		C. 2238-2239		C. 2239-2240		C. 2240-2241		C. 2241-2242		C. 2242-2243		C. 2243-2244		C. 2244-2245		C. 2245-2246		C. 2246-2247		C. 2247-2248		C. 2248-2249		C. 2249-2250		C. 2250-2251		C. 2251-2252		C. 2252-2253		C. 2253-2254		C. 2254-2255		C. 2255-2256		C. 2256-2257		C. 2257-2258		C. 2258-2259		C. 2259-2260		C. 2260-2261		C. 2261-2262		C. 2262-2263		C. 2263-2264		C. 2264-2265		C. 2265-2266		C. 2266-2267		C. 2267-2268		C. 2268-2269		C. 2269-2270		C. 2270-2271		C. 2271-2272		C. 2272-2273		C. 2273-2274		C. 2274-2275		C. 2275-2276		C. 2276-2277		C. 2277-2278		C. 2278-2279		C. 2279-2280		C. 2280-2281		C. 2281-2282		C. 2282-2283		C. 2283-2284		C. 2284-2285		C. 2285-2286		C. 2286-2287		C. 2287-2288		C. 2288-2289		C. 2289-2290		C. 2290-2291		C. 2291-2292		C. 2292-2293		C. 2293-2294		C. 2294-2295		C. 2295-2296		C. 2296-2297		C. 2297-2298		C. 2298-2299		C. 2299-2300		C. 2300-2301		C. 2301-2302		C. 2302-2303		C. 2303-2304		C. 2304-2305		C. 2305-2306		C. 2306-2307		C. 2307-2308		C. 2308-2309		C. 2309-2310		C. 2310-2311		C. 2311-2312		C. 2312-2313		C. 2313-2314		C. 2314-2315		C. 2315-2316		C. 2316-2317		C. 2317-2318		C. 2318-2319		C. 2319-2320		C. 2320-2321		C. 2321-2322		C. 2322-2323		C. 2323-2324		C. 2324-2325		C. 2325-2326		C. 2326-2327		C. 2327-2328		C. 2328-2329		C. 2329-2330		C. 2330-2331		C. 2331-2332		C. 2332-2333		C. 2333-2334		C. 2334-2335		C. 2335-2336		C. 2336-2337		C. 2337-2338		C. 2338-2339		C. 2339-2340		C. 2340-2341		C. 2341-2342		C. 2342-2343		C. 2343-2344		C. 2344-2345		C. 2345-2346		C. 2346-2347		C. 2347-2348		C. 2348-2349		C. 2349-2350		C. 2350-2351		C. 2351-2352		C. 2352-2353		C. 2353-2354		C. 2354-2355		C. 2355-2356		C. 2356-2357		C. 2357-2358		C. 2358-2359		C. 2359-2360		C. 2360-2361		C. 2361-2362		C. 2362-2363		C. 2363-2364		C. 2364-2365		C. 2365-2366		C. 2366-2367		C. 2367-2368		C. 2368-2369		C. 2369-2370		C. 2370-2371		C. 2371-2372		C. 2372-2373		C. 2373-2374		C. 2374-2375		C. 2375-2376		C. 2376-2377		C. 2377-2378		C. 2378-2379		C. 2379-2380		C. 2380-2381		C. 2381-2382		C. 2382-2383		C. 2383-2384		C. 2384-2385		C. 2385-2386		C. 2386-2387		C. 2387-2388		C. 2388-2389		C. 2389-2390		C. 2390-2391		C. 2391-2392		C. 2392-2393		C. 2393-2394		C. 2394-2395		C. 2395-2396		C. 2396-2397		C. 2397-2398		C. 2398-2399		C. 2399-2400		C. 2400-2401		C. 2401-2402		C. 2402-2403		C. 2403-2404		C. 2404-2405		C. 2405-2406		C. 2406-2407		C. 2407-2408		C. 2408-2409		C. 2409-2410		C. 2410-2411		C. 2411-2412		C. 2412-2413		C. 2413-2414		C. 2414-2415		C. 2415-2416		C. 2416-2417		C. 2417-2418		C. 2418-2419		C. 2419-2420		C. 2420-2421		C. 2421-2422		C. 2422-2423		C. 2423-2424		C. 2424-2425		C. 2425-2426		C. 2426-2427		C. 2427-2428		C. 2428-2429		C. 2429-2430		C. 2430-2431		C. 2431-2432		C. 2432-2433		C. 2433-2434		C. 2434-2435		C. 2435-2436		C. 2436-2437		C. 2437-2438		C. 2438-2439		C. 2439-2440		C. 2440-2441		C. 2441-2442		C. 2442-2443		C. 2443-2444		C. 2444-2445		C. 2445-2446		C. 2446-2447		C. 2447-2448		C. 2448-2449		C. 2449-2450		C. 2450-2451		C. 2451-2452		C. 2452-2453		C. 2453-2454		C. 2454-2455		C. 2455-2456		C. 2456-2457		C. 2457-2458		C. 2458-2459		C. 2459-2460		C. 2460-2461		C. 2461-2462		C. 2462-2463		C. 2463-2464		C. 2464-2465		C. 2465-2466		C. 2466-2467		C. 2467-2468		C. 2468-2469		C. 2469-2470		C. 2470-2471		C. 2471-2472		C. 2472-2473		C. 2473-2474		C. 2474-2475		C. 2475-2476		C. 2476-2477		C. 2477-2478		C. 2478-2479		C. 2479-2480		C. 2480-2481		C. 2481-2482		C. 2482-2483		C. 2483-2484		C. 2484-2485		C. 2485-2486		C. 2486-2487		C. 2487-2488		C. 2488-2489		C. 2489-2490		C. 2490-2491		C. 2491-2492		C. 2492-2493		C. 2493-2494		C. 2494-2495		C. 2495-2496		C. 2496-2497		C. 2497-2498		C. 2498-2499		C. 2499-2500		C. 2500-2501		C. 2501-2502		C. 2502-2503		C. 2503-2504		C. 2504-2505		C. 2505-2506		C. 2506-2507		C. 2507-2508		C. 2508-2509		C. 2509-2510		C. 2510-2511		C. 2511-2512		C. 2512-2513		C. 2513-2514		C. 2514-2515		C. 2515-2516		C. 2516-2517		C. 2517-2518		C. 2518-2519		C. 2519-2520		C. 2520-2521		C. 2521-2522		C. 2522-2523		C. 2523-2524		C. 2524-2525		C. 2525-2526		C. 2526-2527		C. 2527-2528		C. 2528-2529		C. 2529-2530		C. 2530-2531		C. 2531-2532		C. 2532-2533		C. 2533-2534		C. 2534-2535		C. 2535-2536		C. 2536-2537		C. 2537-2538		C. 2538-2539		C. 2539-2540		C. 2540-2541		C. 2541-2542		C. 2542-2543		C. 2543-2544		C. 2544-2545		C. 2545-2546		C. 2546-2547		C. 2547-2548		C. 2548-2549		C. 2549-2550		C. 2550-2551		C. 2551-2552		C. 2552-2553		C. 2553-2554		C. 2554-2555		C. 2555-2556		C. 2556-2557		C. 2557-2558		C. 2558-2559		C. 2559-2560		C. 2560-2561		C. 2561-2562		C. 2562-2563		C. 2563-2564		C. 2564-2565		C. 2565-2566		C. 2566-2567		C. 2567-2568		C. 2568-2569	
--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--	--------------	--

Table 11.3. Life table values of female <i>C. vicina</i> (continued)		Life table	
		Proportion surviving	Age-specific mortality
Age (days)	Survivors	l_x	q_x
0	1000	1.0000	0.0000
1	750	0.7500	0.2500
2	550	0.5500	0.4000
3	400	0.4000	0.6000
4	250	0.2500	0.7500
5	150	0.1500	0.8500
6	100	0.1000	0.9000
7	50	0.0500	0.9500
8	20	0.0200	0.9800
9	10	0.0100	0.9900
10	5	0.0050	0.9950
11	2	0.0020	0.9980
12	1	0.0010	0.9990
13	0	0.0000	1.0000

M76

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
Tor Vergata

NOTE

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Testo alla pagina 10

	MALATTIA	SORGENTE
	Epatite A	Umana
	Epatite B	Umana
	Morbillo	Umana
	Febbre	Umana
	Varicella zoster	Umana
	Tetano	Umana
	Botulismo	Equina
	Difterite	Equina

Immunoglobuline disponibili per la profilassi dopo avvenuta esposizione

Torna alla prima pagina

[illegible][illegible][illegible]

Le vaccinazioni in Italia	Abolita:	vaccinazione Antivaricella (18/05/1977) per la corda zona dell'infanzia
	Obbligatorie nella prima infanzia:	poliomielite, tetano, difterite HBV
	Consigliate nella prima infanzia:	morbilli, pertosse, parotite Haemophilus influenzae di tipo b (Hib), la rosolia (scoperta di virus l'infante v. età prepuberale)
	Previste per alcune categorie di lavoratori e/o soggetti esposti:	fto, meningococco, tuberco- losi (BCG), rabbia, varicella, pneumococco, epatite B
	Ultri in particolari circostanze:	rubella (alla comparsa di varicella) epatite B, sig- nificativa e nei soggetti ande- ri, cardiopatici, etc., epatite A, febbre gialla, colera, feb- bre (viaggiatori in Paesi con infestazione endemica)

La Plata
Gruppo di Microbiologia Medica

Torna alla prima
pagina

Età	Vaccinazione obbligatorie			Vaccinazione consigliate		
nascita				HBV(*)		
3 mesi	DT	IPV	HBV	P (o DTP)	Hib	
5 mesi	DT	IPV	HBV	P (o DTP)	Hib	
7 mesi				P (o DTP)	Hib	
11-12 mesi	DT	OPV	HBV			MPR(**)
15-18 mesi				P (o DTP)	Hib	
3 anni		OPV				
5-6 anni	DT			P (o DTP)		MPR(**)

(*) Una somministrazione di vaccini anti-virus della rosolia B e me-
rosolia entro 12-24 ore della nascita (insieme alla somministrazione di
immunoglobuline specifiche) solo nei casi da madre infetta (asimptomatica
per HIV-2)

(**) La prima somministrazione di vaccino MPR può essere ritardata
fino a 18 mesi d'età. Una seconda somministrazione: vaccino MPR
è raccomandata a 5-6 anni e comunque entro i 12 anni di vita.

DT: Vaccino antitetanico-antidifterico (anattossico)
DTP: Vaccino antitetanico-antidifterico-antipoliomielitico (attivo)
OPV: Vaccino orale enterico-poliovirus (attivo)
IPV: Vaccino iniettabile di virus B (inattivato)
HBV: Vaccino anti-epatite B (inattivato)
P: Vaccino anti-perlossia (attivo)
DTP: Vaccino antitetanico-antidifterico-antipoliomielitico (attivo)
Hib: Vaccino anti-Haemophilus influenzae di tipo b (attivo)
MPR: Vaccino (attivo) anti-morbilli-parotite-rosolia (attivo)

Calendario vaccinale per l'infanzia

La Plata
Gruppo di Microbiologia Medica

Torna alla prima
pagina

M 75

NOTE

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

È possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

 **Università del Piemonte Orientale**
Turin, Italy

 **Università del Piemonte Orientale**
Turin, Italy

 **Università del Piemonte Orientale**
Turin, Italy

 **Università del Piemonte Orientale**
Turin, Italy

Cocchi gram positivi

Staphylococcus
e microorganismi correlati

Scienze della vita

Scienze della vita

- I cocci gram positivi sono un gruppo eterogeneo di batteri con circa 16 specie patogene per l'uomo
- *Staphylococcus spp* (dal greco *staphylè*: grappolo d'uva)
 - Sono immobili
 - Anaerobi facoltativi
 - Catalasi positivi
 - Crescono in presenza di NaCl al 10%

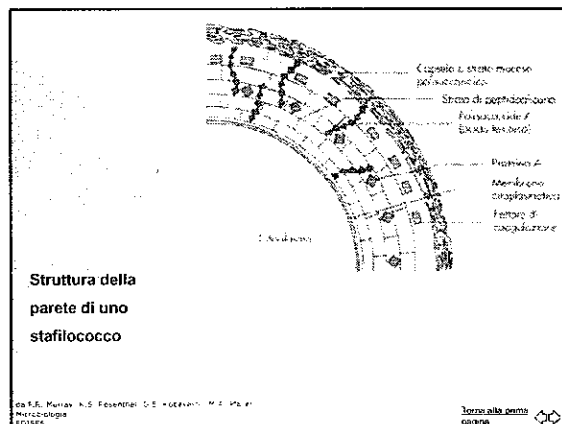
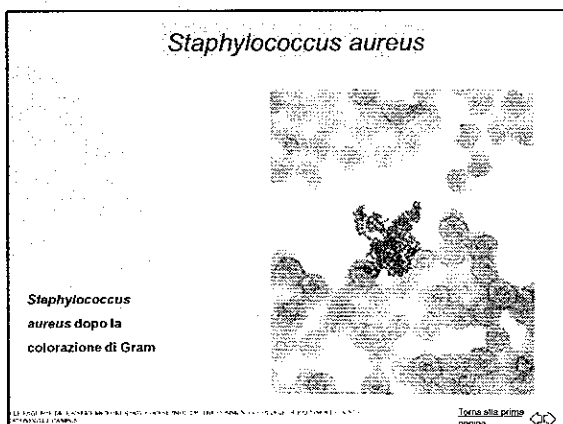
Specie associate alle malattie nell'uomo:

S. aureus: il più virulento, di color giallo oro in coltura per pigmenti carotenoidi. E' l'unico batterio patogeno per l'uomo che produce l'enzima coagulasi

S. epidermidis, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*

[illegible]

- Patogeni importanti per l'uomo:
 - Malattie sistemiche anche letali
 - Infezioni cutanee
 - Infezioni opportunistiche
 - Malattie del tratto urinario



CAPSULA

Natura polisaccaridica: lo *S. aureus* è in grado di evadere la fagocitosi, di replicarsi e invadere i tessuti fino a quando gli anticorpi contro il gruppo O-acetyl del polisaccaride non ne limitano la diffusione

Torna alla prima pagina

PROTEINA A

- Solo presente in *S. aureus*
- Affinità di legame con il recettore Fc di IgG1, IgG2 e IgG4
- Una forma extracellulare inibisce gli anticorpi formando immunocomplessi
- Utilizzata in alcuni saggi sierologici

Torna alla prima pagina

Proteina A di *S. aureus* e la proteina tipo M di *S. pyogenes*

- Impedisce l'opsonizzazione legando il frammento Fc delle Ig

Torna alla prima pagina

POLISACCARIDE A

- E' un acido teicoico
- Media l'attacco alle superfici mucose attraverso il legame alla fibronectina
- E' un antigene quando legato al peptidoglicano

Torna alla prima pagina

FATTORI DI COAGULAZIONE

- Coagulasi libera e legata alla parete
- Lega il fibrinogeno e lo converte in fibrina

Torna alla prima pagina

FATTORI DI VIRULENZA

FATTORI DI VIRULENZA

- Coagulasi libera e legata alla parete
- Lega il fibrinogeno e lo converte in fibrina

FATTORI DI VIRULENZA

- Coagulasi libera e legata alla parete
- Lega il fibrinogeno e lo converte in fibrina

Torna alla prima pagina

CITOTOSSINE

- Alfa: altera il muscolo liscio dei vasi sanguigni ed è tossica per molte cellule del sangue e dei tessuti
- Mediatore del danno tissutale, può provocare necrosi

Torna alla prima pagina

CITOTOSSINE

- Beta: nota anche come sfingomielasi C, tossica per diverse cellule, catalizza l'idrolisi dei fosfolipidi delle membrane cellulari
- Con la tossina alfa è responsabile della formazione di ascessi e permette allo stafilococco di proliferare durante la risposta infiammatoria

Torna alla prima pagina

CITOTOSSINE

- Gamma: lisa gli eritrociti umani, di pecora, di coniglio e anche linfoblasti umani

Torna alla prima pagina

CITOTOSSINE

- Leucocidina o tossina di Pantone-Valentine: due molecole che in combinazione favoriscono cambiamenti strutturali nella membrana cellulare, formano pori e modificano la permeabilità verso i cationi. E' anche tossica per i leucociti

Torna alla prima pagina

TOSSINE

Esfoliativa: nota anche come tossina epidermolitica è responsabile della Sindrome stafilococcica della cute scottata (*scalded skin staphylococcal syndrome*, SSSS)

- Sono proteasi delle serine e causa la rottura dei ponti cellulari (desmosomi) nello strato granuloso dell'epidermide. Causa anche shock tossico

Torna alla prima pagina

TOSSINE

Tossina-1 della sindrome da shock tossico (TSS) (la tossina TSST-1): nota anche come esotossina pirogena o enterotossina F è una esotossina che causa la Sindrome da shock tossico caratterizzata da febbre, ipotensione ed eruzione cutanea e coinvolgimento di diversi apparati

Torna alla prima pagina

ENTEROTOSSINE

- 5 tossine (sierologicamente distinte da A a E) sono resistenti agli enzimi gastrici, stabili al calore fino a 100° per 30 minuti
- Contaminano i prodotti alimentari e causano enterocoliti. Favoriscono la peristalsi intestinale e hanno effetto sul SNC (nausea e vomito)

Torna alla prima pagina

ENZIMI STAFILOCOCCICI

Coagulasi: libera e legata alla parete, caratterizza lo *S. aureus*

- Forma uno strato di fibrina intorno all'ascesso provocato dagli stafilococchi localizzando l'infezione

Torna alla prima pagina

ENZIMI STAFILOCOCCICI

Ialuronidasi: idrolizza gli acidi ialuronici, i mucopolissaridi della matrice acellulare del tessuto connettivo

- Facilita la diffusione del batterio

Torna alla prima pagina

ENZIMI STAFILOCOCCICI

Fibrinolisi: nota anche come stafilochinasi, è attivatore del plasminogeno e scioglie i coaguli di fibrina

- Fattore di diffusione

Torna alla prima pagina

ENZIMI STAFILOCOCCICI

Lipasi: idrolizzano i lipidi. Essenziali per la sopravvivenza del batterio nelle zone sebacee.

- Permettono di invadere i tessuti cutanei e permettono di sviluppare infezione cutanee superficiali (favi, foruncoli)

Turna alla prima
pagina 

ENZIMI STAFILOCOCCICI

- Penicillinasi o enzimi beta-lattamici
- Catalasi: convertono il perossido di idrogeno (tossico per il batterio) in acqua e ossigeno. Contribuisce alla virulenza perché impedisce il killing dei leucociti polimorfonucleati

1. അനുഭവ പ്രശ്നം

Epidemiologia

Sono ubiquitari: pelle, orofaringe, tratto gastrointestinale, urogenitale. Colonizzano i residui del cordone ombelicale e dell'area perineale dei neonati. Circa il 15% degli adulti sono portatori di *S. aureus* nel nasofaringe e tutti albergano il batterio sulla pelle. Per gli operatori sanitari sono necessarie opportune tecniche di lavaggio

Temp. alta, prima
passaggio

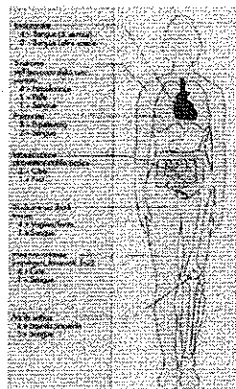
Staphylococcus,
Micrococcus e
Stomatococcus
specie e malattie ad
essi associate

[illegible]

da P.F. Moraes, A.C. Resende, G.E. Adameski, K.F. Oliveira
Microbiologia
EDUESES

[Torna alla prima pagina](#)

Malattie causate da stafilococchi



de P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Keller
Microbiologie
ETHZ

DESIGN

- Eritema periorale localizzato, poi diffusione di bolle per l'intero corpo in due giorni
- Una leggera pressione sulle bolle rimuove la pelle
- Si formano grandi bolle con desquamazione dell'epitelio
- Le lesioni non contengono microrganismi né leucociti (natura tossigena, tossina esfoliativa)
- Il feto contrae l'infezione al momento della nascita (infezioni connatali), la tossina diffonde per via sistemica



Sindrome stafilococcica della cute scottata o malattia di Ritter

- Bolle localizzate
- L'eritema non si estende oltre i bordi della bolla
- Le lesioni contengono il microorganismo
- Altamente contagiose

Impetigine bollosa, forma localizzata di sindrome stafilococca della cute scottata

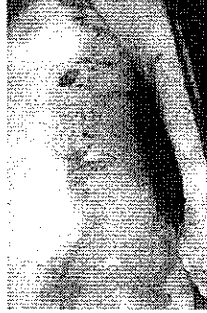


J. F. Murray, A. S. Tenenbaum, G. S. Kobayashi, M. C. Miller
Parasitologia
2010

Torna alla prima pagina

- Ceppi di *S. aureus* produttori di tossina TSST-1
- Crescita localizzata nella vagina (50% infezioni) o in una ferita e rilascio della tossina nel torrente circolatorio
- Nel passato associata all'uso di tamponi mestruali iperasorbenti nei quali il batterio si moltiplicava e produceva tossina

Sindrome da shock tossico



J. F. Murray, A. S. Tenenbaum, G. S. Kobayashi, M. C. Miller
Parasitologia
2010

Torna alla prima pagina

- Diffusa eruzione cutanea eritematosa maculare, febbre alta, ipotensione
- Sono coinvolti l'apparato gastrointestinale, muscolare, renale, epatico e nervoso centrale
- Percentuale di mortalità in passato molto alta (65%). Oggi le conoscenze eziologiche ne limitano la letalità

Sindrome da shock tossico



J. F. Murray, A. S. Tenenbaum, G. S. Kobayashi, M. C. Miller
Parasitologia
2010

Torna alla prima pagina

Infezioni cutanee

Impetigine con formazione di pustole



J. F. Murray, A. S. Tenenbaum, G. S. Kobayashi, M. C. Miller
Parasitologia
2010

Torna alla prima pagina

INFEZIONI CUTANEE

IMPETIGINE: infezione piogena superficiale sul viso e sugli arti

- Inizialmente piccola macula (macchia rossa piatta) poi vescicola piena di pus (pustola) su base eritematosa
- Formazione di croste dopo rottura della pustola

Torna alla prima pagina

INFEZIONI CUTANEE

Follicolite: infezione piogena dei follicoli piliferi e nei dotti delle ghiandole sudoripare di ascella, faccia, glutei

- Sulla base delle palpebre: orzaio
- I foruncoli, una derivazione della follicolite, sono grossi noduli ascessuali in rilievo con raccolta sottostante di tessuto necrotico. Solitario o multiplo

Torna alla prima pagina

INFEZIONI CUTANEE

Favi: quando i foruncoli si uniscono e si estendono al tessuto sottocutaneo più profondo

- Spesso febbre e diffusione sistemica e in altri tessuti

Torna alla pagina

INFEZIONI DI FERITE

- A seguito di traumi o interventi chirurgici con microrganismi che colonizzano la pelle.
- In immunocompetenti, solo se presenti corpi estranei (sutura, scheggia, sporco)
- Se, rimosso il corpo estraneo e disinfettata la ferita, interviene edema, eritema, materiale purulento, febbre, possibilità di terapia antibiotica mirata

Torna alla pagina

INFEZIONI DI FERITE

A seguito di traumi cranici o ferite profonde con corpi estranei: meningiti (anche da stafilococchi coagulasi negativi)

Ascessi cerebrali: presenza di patogeni in un'area cerebrale ischemica o devitalizzata per danni pregressi

Torna alla pagina

AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- E' una intossicazione alimentare e non una infezione alimentare (cibo contaminato da tossine)
- Carne lavorata (prosciutto e maiale salato: il batterio resiste a concentrazioni saline del 10-15%), pasticceria (crema, gelato) insalata
- Contaminazione solo da portatore umano

AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- La cottura del cibo elimina il batterio, ma non le tossine
- Insorgenza dell'intossicazione rapida (4 ore) a causa della presenza della tossina neoformata
 - Vomito, diarrea acquosa senza tracce di sangue, dolori addominali, nausea. No febbre. La diffusione ematogena della tossina causa shock tossico

Torna alla pagina

AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- Alcuni ceppi possono causare enterocolite che si manifesta con diarrea acquosa profusa, febbre, disidratazione
 - A seguito di terapie antibiotiche ad ampio spettro che uccidono la normale flora intestinale
 - Necessario l'isolamento del batterio per escludere l'altra comune infezione da *Clostridium difficile*

Torna alla pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

ENDOCARDITE: acuta con una mortalità di circa il 50%

- Distruzione della valvola cardiaca con comparsa di embolizzazione settica periferica

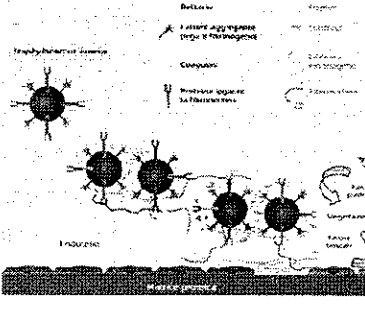
Torna alla prima pagina

L'embolizzazione settica, provocata da occlusione di capillari con microcolonie di stafilococchi



Torna alla prima pagina

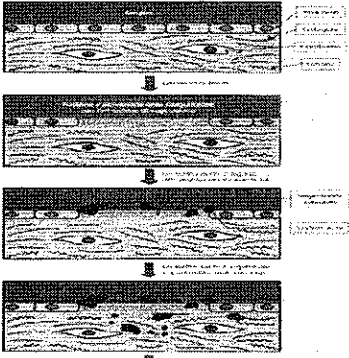
• **Clumping factors (Cif):** proteine leganti il fibrinogeno
 • **Collagen binding proteins (Cbp):** proteine leganti il collagene



Adesione degli stafilococchi alle strutture valvolari cardiache

Torna alla prima pagina

Vegetazioni valvolari: su un danno all'endotelio vascolare si formano aggregati di fibrina e piastrine



Patogenesi dell'endocardite batterica

Torna alla prima pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

POLMONITI: malattia respiratoria acuta che si contrae per diffusione ematica del batterio

- Fattori di rischio necessari: fibrosi cistica, influenza in soggetti molto giovani o anziani, malattia polmonare cronica ostruttiva e

Torna alla prima pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

POLMONITI: la polmonite ematogena è comune in pazienti con batteremia o endocardite

- Polmoniti nosocomiali: contratte in ambiente ospedaliero, problema importante la circolazione di ceppi meticillino-resistenti

Torna alla prima pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

OSTEOMIELEITE: danni locali o disseminazione ematogena del batterio all'osso

- Nei bambini diffusione ematogena da infezione cutanea: area metafisaria di ossa lunghe altamente vascolarizzate nella crescita
- Negli adulti osteomielite vertebrale.

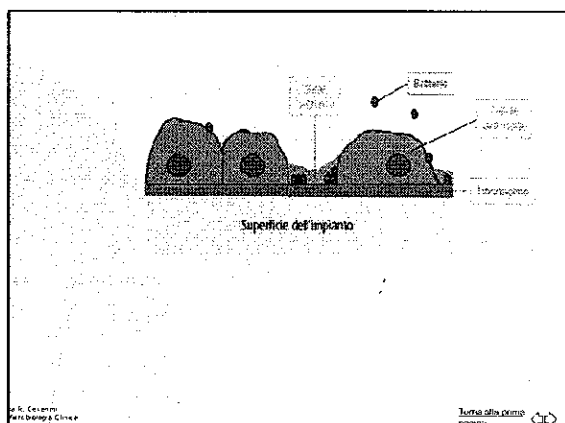
ASCESSO DI BRODIE: focolaio isolato di un osso lungo dopo intervento chirurgico o trauma

Torna alla prima pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

OSTEOMIELEITE: i ceppi di *S. aureus* possiedono adesine (recettori) per collagene, fibronectina e per la sialoproteina dell'osso. L'infezione si instaura per l'abbondante produzione di polisaccaride capsulare che produce biofilm. L'infiammazione del tessuto osseo porta alla formazione di microinfarti con sequestro osseo: può evolvere in una osteomielite cronica

Torna alla prima pagina



INFEZIONI SISTEMICHE

ARTRITE SETTICA (infezione infiammatoria dell'articolazione): disseminazione ematogena del batterio nelle grosse articolazioni (spalle, ginocchia, anca, gomito)

- Articolazione dolente ed eritematosa con materiale purulento ottenuto per aspirazione. La necrosi del tessuto può causare danni irreparabili

Torna alla prima pagina

INFEZIONI SISTEMICHE

- Infezioni sistemiche causano batteremia (presenza di batteri o prodotti tossici nel sangue) persistente che può degenerare in sepsi e shock settico
- Se lo shock si instaura generando MOFS (*Multiple Organs Failure Syndrome, Sindrome da Insufficienza Multipla di Organi*) la mortalità può raggiungere anche il 70% dei pazienti colpiti
- SHOCK è una serie di eventi che porta al collasso del sistema circolatorio con conseguente MOFS

Torna alla prima pagina

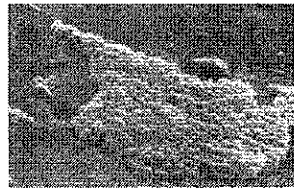
Tossicità mediata dal peptidoglicano

Torna alla prima pagina

***Staphylococcus epidermidis* e altri stafilococchi coagulasi negativi**

Torna alla prima pagina

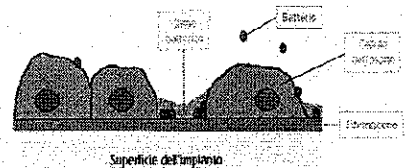
- Endocarditi su protesi valvolari (raramente su valvole naturali)
- Infezioni da cateteri e shunt
- Infezioni da protesi articolari (anca)



S. Epidermidis provvisto di strato mucoso sulla superficie di un catetere intravascolare

Infezioni persistenti causano batteremia (presenza di batteri o prodotti tossici nel sangue) persistente che può degenerare in sepsi e shock tossico

Torna alla prima pagina



Adesione dello stafilococcus epidermidis alle valvole protetiche

Torna alla prima pagina

Staphylococcus saprophyticus

- Infezioni del tratto urinario in donne giovani (ormoni come fattore favorente)
- Colonizza il tratto urinario in forma asintomatica
- Disuria (difficoltà e dolore alla minzione), piuria (pus nelle urine) e numerosi microorganismi nelle urine
- Sensibile alla terapia antibiotica

Diagnosi di laboratorio

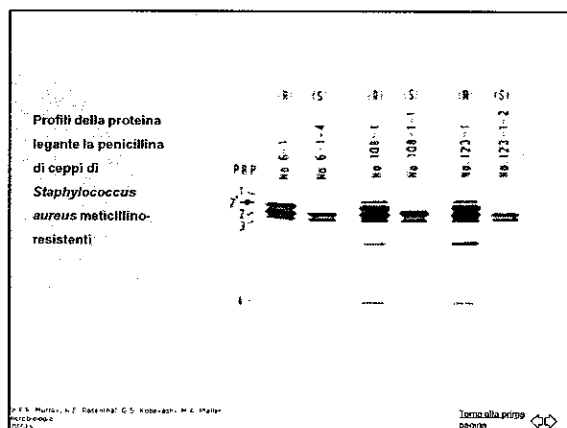
- ESAME MICROSCOPICO
- ESAME COLTURALE
Terreni solidi contenenti NaCl al 7,5% (aloofilia) e mannitolo (solo *S. aureus*)
- TEST SIEROLOGICI
Anticorpi contro gli acidi teicoici
- IDENTIFICAZIONE
S. aureus è positivo alla reazione per la coagulasi, fermentazione del mannitolo, nucleasi termostabile, fosfatasi alcalina

Torna alla prima pagina

TERAPIA, PROFILASSI, CONTROLLO

- Alta resistenza alle penicilline naturali e semisintetiche (meticillina, oxacillina)
- Oltre il 50% degli isolati ospedalieri manifesta resistenza (beta lattamasi e PBP modificate)
- Ancora sensibili alla vancomicina

Torna alla prima pagina



M16

UTVigla

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina

Streptococchi

Torna alla prima pagina

Genere *Streptococcus*

- Cocchi Gram+, disposti in catenelle o a coppie
- Anaerobi facoltativi
- Cresce in agar sangue (emolisi alfa, beta, gamma)
- Capsulati, immobili, asporigeni
- Metabolismo omolattico
- Catalasi negativi (i stafilococchi sono catalasi+)



Torna alla prima pagina

Tre diversi schemi per caratterizzare il genere nell'ambito della specie :

- Proprietà sierologiche (antigeni saccaridici per gruppi antigenici di Lancefield da A a H e da K fino a V)
- Caratteristiche emolitiche (beta: emolisi completa; alfa: incompleta; gamma: non emolisi)
- Caratteristiche biochimiche
- Esempio: Streptococco beta emolitico di gruppo A (*S. pyogenes*)

Torna alla prima pagina

Classificazione degli streptococchi

CLASSIFICAZIONE SIEROLOGICA	CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA	CLASSIFICAZIONE ECOLOGICA
A	<i>S. pyogenes</i>	beta
B	<i>S. pyogenes</i>	beta
C	<i>S. pyogenes</i>	beta
D	<i>S. pyogenes</i>	beta
E	<i>S. pyogenes</i>	beta
F	<i>S. pyogenes</i>	beta
G	<i>S. pyogenes</i>	beta
H	<i>S. pyogenes</i>	beta
I	<i>S. pyogenes</i>	beta
J	<i>S. pyogenes</i>	beta
K	<i>S. pyogenes</i>	beta
L	<i>S. pyogenes</i>	beta
M	<i>S. pyogenes</i>	beta
N	<i>S. pyogenes</i>	beta
O	<i>S. pyogenes</i>	beta
P	<i>S. pyogenes</i>	beta
Q	<i>S. pyogenes</i>	beta
R	<i>S. pyogenes</i>	beta
S	<i>S. pyogenes</i>	beta
T	<i>S. pyogenes</i>	beta
U	<i>S. pyogenes</i>	beta
V	<i>S. pyogenes</i>	beta
W	<i>S. pyogenes</i>	beta
X	<i>S. pyogenes</i>	beta
Y	<i>S. pyogenes</i>	beta
Z	<i>S. pyogenes</i>	beta
AA	<i>S. pyogenes</i>	beta
AB	<i>S. pyogenes</i>	beta
AC	<i>S. pyogenes</i>	beta
AD	<i>S. pyogenes</i>	beta
AE	<i>S. pyogenes</i>	beta
AF	<i>S. pyogenes</i>	beta
AG	<i>S. pyogenes</i>	beta
AH	<i>S. pyogenes</i>	beta
AI	<i>S. pyogenes</i>	beta
AJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
AK	<i>S. pyogenes</i>	beta
AL	<i>S. pyogenes</i>	beta
AM	<i>S. pyogenes</i>	beta
AN	<i>S. pyogenes</i>	beta
AO	<i>S. pyogenes</i>	beta
AP	<i>S. pyogenes</i>	beta
AQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
AR	<i>S. pyogenes</i>	beta
AS	<i>S. pyogenes</i>	beta
AT	<i>S. pyogenes</i>	beta
AU	<i>S. pyogenes</i>	beta
AV	<i>S. pyogenes</i>	beta
AW	<i>S. pyogenes</i>	beta
AX	<i>S. pyogenes</i>	beta
AY	<i>S. pyogenes</i>	beta
AZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
BA	<i>S. pyogenes</i>	beta
BB	<i>S. pyogenes</i>	beta
BC	<i>S. pyogenes</i>	beta
BD	<i>S. pyogenes</i>	beta
BE	<i>S. pyogenes</i>	beta
BF	<i>S. pyogenes</i>	beta
BG	<i>S. pyogenes</i>	beta
BH	<i>S. pyogenes</i>	beta
BI	<i>S. pyogenes</i>	beta
BJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
BK	<i>S. pyogenes</i>	beta
BL	<i>S. pyogenes</i>	beta
BM	<i>S. pyogenes</i>	beta
BN	<i>S. pyogenes</i>	beta
BO	<i>S. pyogenes</i>	beta
BP	<i>S. pyogenes</i>	beta
BQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
BR	<i>S. pyogenes</i>	beta
BS	<i>S. pyogenes</i>	beta
BT	<i>S. pyogenes</i>	beta
BU	<i>S. pyogenes</i>	beta
BV	<i>S. pyogenes</i>	beta
BW	<i>S. pyogenes</i>	beta
BX	<i>S. pyogenes</i>	beta
BY	<i>S. pyogenes</i>	beta
BZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
CA	<i>S. pyogenes</i>	beta
CB	<i>S. pyogenes</i>	beta
CC	<i>S. pyogenes</i>	beta
CD	<i>S. pyogenes</i>	beta
CE	<i>S. pyogenes</i>	beta
CF	<i>S. pyogenes</i>	beta
CG	<i>S. pyogenes</i>	beta
CH	<i>S. pyogenes</i>	beta
CI	<i>S. pyogenes</i>	beta
CJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
CK	<i>S. pyogenes</i>	beta
CL	<i>S. pyogenes</i>	beta
CM	<i>S. pyogenes</i>	beta
CN	<i>S. pyogenes</i>	beta
CO	<i>S. pyogenes</i>	beta
CP	<i>S. pyogenes</i>	beta
CQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
CR	<i>S. pyogenes</i>	beta
CS	<i>S. pyogenes</i>	beta
CT	<i>S. pyogenes</i>	beta
CU	<i>S. pyogenes</i>	beta
CV	<i>S. pyogenes</i>	beta
CW	<i>S. pyogenes</i>	beta
CX	<i>S. pyogenes</i>	beta
CY	<i>S. pyogenes</i>	beta
CZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
DA	<i>S. pyogenes</i>	beta
DB	<i>S. pyogenes</i>	beta
DC	<i>S. pyogenes</i>	beta
DD	<i>S. pyogenes</i>	beta
DE	<i>S. pyogenes</i>	beta
DF	<i>S. pyogenes</i>	beta
DG	<i>S. pyogenes</i>	beta
DH	<i>S. pyogenes</i>	beta
DI	<i>S. pyogenes</i>	beta
DJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
DK	<i>S. pyogenes</i>	beta
DL	<i>S. pyogenes</i>	beta
DM	<i>S. pyogenes</i>	beta
DN	<i>S. pyogenes</i>	beta
DO	<i>S. pyogenes</i>	beta
DP	<i>S. pyogenes</i>	beta
DQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
DR	<i>S. pyogenes</i>	beta
DS	<i>S. pyogenes</i>	beta
DT	<i>S. pyogenes</i>	beta
DU	<i>S. pyogenes</i>	beta
DV	<i>S. pyogenes</i>	beta
DW	<i>S. pyogenes</i>	beta
DX	<i>S. pyogenes</i>	beta
DY	<i>S. pyogenes</i>	beta
DZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
EA	<i>S. pyogenes</i>	beta
EB	<i>S. pyogenes</i>	beta
EC	<i>S. pyogenes</i>	beta
ED	<i>S. pyogenes</i>	beta
EE	<i>S. pyogenes</i>	beta
EF	<i>S. pyogenes</i>	beta
EG	<i>S. pyogenes</i>	beta
EH	<i>S. pyogenes</i>	beta
EI	<i>S. pyogenes</i>	beta
EJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
EK	<i>S. pyogenes</i>	beta
EL	<i>S. pyogenes</i>	beta
EM	<i>S. pyogenes</i>	beta
EN	<i>S. pyogenes</i>	beta
EO	<i>S. pyogenes</i>	beta
EP	<i>S. pyogenes</i>	beta
EQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
ER	<i>S. pyogenes</i>	beta
ES	<i>S. pyogenes</i>	beta
ET	<i>S. pyogenes</i>	beta
EU	<i>S. pyogenes</i>	beta
EV	<i>S. pyogenes</i>	beta
EW	<i>S. pyogenes</i>	beta
EX	<i>S. pyogenes</i>	beta
EY	<i>S. pyogenes</i>	beta
EZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
FA	<i>S. pyogenes</i>	beta
FB	<i>S. pyogenes</i>	beta
FC	<i>S. pyogenes</i>	beta
FD	<i>S. pyogenes</i>	beta
FE	<i>S. pyogenes</i>	beta
FF	<i>S. pyogenes</i>	beta
FG	<i>S. pyogenes</i>	beta
FH	<i>S. pyogenes</i>	beta
FI	<i>S. pyogenes</i>	beta
FJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
FK	<i>S. pyogenes</i>	beta
FL	<i>S. pyogenes</i>	beta
FM	<i>S. pyogenes</i>	beta
FN	<i>S. pyogenes</i>	beta
FO	<i>S. pyogenes</i>	beta
FP	<i>S. pyogenes</i>	beta
FQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
FR	<i>S. pyogenes</i>	beta
FS	<i>S. pyogenes</i>	beta
FT	<i>S. pyogenes</i>	beta
FU	<i>S. pyogenes</i>	beta
FV	<i>S. pyogenes</i>	beta
FW	<i>S. pyogenes</i>	beta
FX	<i>S. pyogenes</i>	beta
FY	<i>S. pyogenes</i>	beta
FZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
GA	<i>S. pyogenes</i>	beta
GB	<i>S. pyogenes</i>	beta
GC	<i>S. pyogenes</i>	beta
GD	<i>S. pyogenes</i>	beta
GE	<i>S. pyogenes</i>	beta
GF	<i>S. pyogenes</i>	beta
GG	<i>S. pyogenes</i>	beta
GH	<i>S. pyogenes</i>	beta
GI	<i>S. pyogenes</i>	beta
GJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
GK	<i>S. pyogenes</i>	beta
GL	<i>S. pyogenes</i>	beta
GM	<i>S. pyogenes</i>	beta
GN	<i>S. pyogenes</i>	beta
GO	<i>S. pyogenes</i>	beta
GP	<i>S. pyogenes</i>	beta
GQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
GR	<i>S. pyogenes</i>	beta
GS	<i>S. pyogenes</i>	beta
GT	<i>S. pyogenes</i>	beta
GU	<i>S. pyogenes</i>	beta
GV	<i>S. pyogenes</i>	beta
GW	<i>S. pyogenes</i>	beta
GX	<i>S. pyogenes</i>	beta
GY	<i>S. pyogenes</i>	beta
GZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
HA	<i>S. pyogenes</i>	beta
HB	<i>S. pyogenes</i>	beta
HC	<i>S. pyogenes</i>	beta
HD	<i>S. pyogenes</i>	beta
HE	<i>S. pyogenes</i>	beta
HF	<i>S. pyogenes</i>	beta
HG	<i>S. pyogenes</i>	beta
HH	<i>S. pyogenes</i>	beta
HI	<i>S. pyogenes</i>	beta
HJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
HK	<i>S. pyogenes</i>	beta
HL	<i>S. pyogenes</i>	beta
HM	<i>S. pyogenes</i>	beta
HN	<i>S. pyogenes</i>	beta
HO	<i>S. pyogenes</i>	beta
HP	<i>S. pyogenes</i>	beta
HQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
HR	<i>S. pyogenes</i>	beta
HS	<i>S. pyogenes</i>	beta
HT	<i>S. pyogenes</i>	beta
HU	<i>S. pyogenes</i>	beta
HV	<i>S. pyogenes</i>	beta
HW	<i>S. pyogenes</i>	beta
HX	<i>S. pyogenes</i>	beta
HY	<i>S. pyogenes</i>	beta
HZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
IA	<i>S. pyogenes</i>	beta
IB	<i>S. pyogenes</i>	beta
IC	<i>S. pyogenes</i>	beta
ID	<i>S. pyogenes</i>	beta
IE	<i>S. pyogenes</i>	beta
IF	<i>S. pyogenes</i>	beta
IG	<i>S. pyogenes</i>	beta
IH	<i>S. pyogenes</i>	beta
II	<i>S. pyogenes</i>	beta
IJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
IK	<i>S. pyogenes</i>	beta
IL	<i>S. pyogenes</i>	beta
IM	<i>S. pyogenes</i>	beta
IN	<i>S. pyogenes</i>	beta
IO	<i>S. pyogenes</i>	beta
IP	<i>S. pyogenes</i>	beta
IQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
IR	<i>S. pyogenes</i>	beta
IS	<i>S. pyogenes</i>	beta
IT	<i>S. pyogenes</i>	beta
IU	<i>S. pyogenes</i>	beta
IV	<i>S. pyogenes</i>	beta
IW	<i>S. pyogenes</i>	beta
IX	<i>S. pyogenes</i>	beta
IY	<i>S. pyogenes</i>	beta
IZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
JA	<i>S. pyogenes</i>	beta
JB	<i>S. pyogenes</i>	beta
JC	<i>S. pyogenes</i>	beta
JD	<i>S. pyogenes</i>	beta
JE	<i>S. pyogenes</i>	beta
JF	<i>S. pyogenes</i>	beta
JG	<i>S. pyogenes</i>	beta
JH	<i>S. pyogenes</i>	beta
JI	<i>S. pyogenes</i>	beta
JJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
JK	<i>S. pyogenes</i>	beta
JL	<i>S. pyogenes</i>	beta
JM	<i>S. pyogenes</i>	beta
JN	<i>S. pyogenes</i>	beta
JO	<i>S. pyogenes</i>	beta
JP	<i>S. pyogenes</i>	beta
JQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
JR	<i>S. pyogenes</i>	beta
JS	<i>S. pyogenes</i>	beta
JT	<i>S. pyogenes</i>	beta
JU	<i>S. pyogenes</i>	beta
JV	<i>S. pyogenes</i>	beta
JW	<i>S. pyogenes</i>	beta
JX	<i>S. pyogenes</i>	beta
JY	<i>S. pyogenes</i>	beta
JZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
KA	<i>S. pyogenes</i>	beta
KB	<i>S. pyogenes</i>	beta
KC	<i>S. pyogenes</i>	beta
KD	<i>S. pyogenes</i>	beta
KE	<i>S. pyogenes</i>	beta
KF	<i>S. pyogenes</i>	beta
KG	<i>S. pyogenes</i>	beta
KH	<i>S. pyogenes</i>	beta
KI	<i>S. pyogenes</i>	beta
KJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
KK	<i>S. pyogenes</i>	beta
KL	<i>S. pyogenes</i>	beta
KM	<i>S. pyogenes</i>	beta
KN	<i>S. pyogenes</i>	beta
KO	<i>S. pyogenes</i>	beta
KP	<i>S. pyogenes</i>	beta
KQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
KR	<i>S. pyogenes</i>	beta
KS	<i>S. pyogenes</i>	beta
KT	<i>S. pyogenes</i>	beta
KU	<i>S. pyogenes</i>	beta
KV	<i>S. pyogenes</i>	beta
KW	<i>S. pyogenes</i>	beta
KX	<i>S. pyogenes</i>	beta
KY	<i>S. pyogenes</i>	beta
KZ	<i>S. pyogenes</i>	beta
LA	<i>S. pyogenes</i>	beta
LB	<i>S. pyogenes</i>	beta
LC	<i>S. pyogenes</i>	beta
LD	<i>S. pyogenes</i>	beta
LE	<i>S. pyogenes</i>	beta
LF	<i>S. pyogenes</i>	beta
LG	<i>S. pyogenes</i>	beta
LH	<i>S. pyogenes</i>	beta
LI	<i>S. pyogenes</i>	beta
LJ	<i>S. pyogenes</i>	beta
LK	<i>S. pyogenes</i>	beta
LL	<i>S. pyogenes</i>	beta
LM	<i>S. pyogenes</i>	beta
LN	<i>S. pyogenes</i>	beta
LO	<i>S. pyogenes</i>	beta
LP	<i>S. pyogenes</i>	beta
LQ	<i>S. pyogenes</i>	beta
LR	<i>S. pyogenes</i>	beta
LS</		

FATTORI DI VIRULENZA

Capsula: di acido ialuronico, simile a quello del tessuto connettivo, non produce opsonizzazione

Proteina M: lega il fattore H serico che destabilizza il C3b: Sierotipi M di tipo I sono associati alla febbre reumatica e glomerulonefrite

Torna alla prima pagina

FATTORI DI VIRULENZA-2

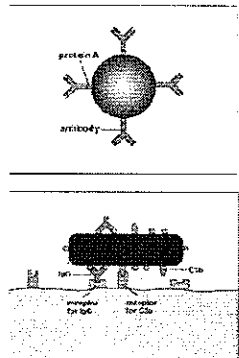
Proteina tipo M: lega il frammento Fc delle IgG e IgA e la macroglobulina alfa 2, un inibitore della proteasi che inibisce gli enzimi dei fagociti

Proteina F: recettore per la fibronectina. Principale adesina per le cellule epiteliali della faringe e della pelle.

Torna alla prima pagina

PROTEINE di tipo M

Come la proteina A di stafilococco, impedisce l'opsonizzazione legando il frammento Fc delle IgG



Torna alla prima pagina

FATTORI DI VIRULENZA-3

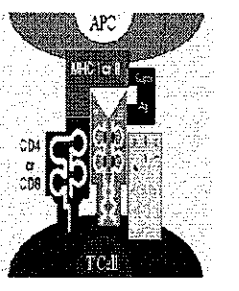
ESOTOSSINE PIROGENE STREPTOCOCCICHE (Spe), dette anche tossine eritrogeniche sono prodotte da ceppi lisogeni

- La Spe A, B e C sono superantigeni: mediano lo shock e il collasso che caratterizza alcune malattie streptococciche
- Sono responsabili dell'eritema della scarlattina

Torna alla prima pagina

Streptococcus pyogenes

- Esotossine pirogeniche streptococciche (Spe) dette anche tossine eritrogeniche:
- Sono 3: SpeA, SpeB, SpeC
- Agiscono da superantigeni.
- Prodotti da ceppi lisogeni
- Permettono il rilascio di grosse quantità di citochine che mediano diversi effetti biologici, tra cui lo shock, insufficienza d'organo, e il collasso.
- Sono responsabili dell'eritema della scarlattina.



Torna alla prima pagina

FATTORI DI VIRULENZA-4

Streptolisina S : è l'emolisina ossigeno-stabile, non immunogena, lisa eritrociti, leucociti e piastrine. Può stimolare il rilascio di contenuti lisosomiali con morte del fagocita

Streptolisina O: ossigeno-labile, lisa i leucociti. E' immunogena ed utilizzata per individuare una infezione streptococcica

Torna alla prima pagina

FATTORI DI VIRULENZA-5

Streptochinasi : due forme, lisano i coaguli di sangue e favoriscono la diffusione nei tessuti infetti

Desossiribonucleasi: 4 tipi di DNAsi che depolimerizzano il DNA libero presente nel pus. Ciò riduce la viscosità del materiale dell'ascesso e facilita la diffusione. Anticorpi contro DNAsi B sono marcatori di infezione di streptococco di gruppo A.

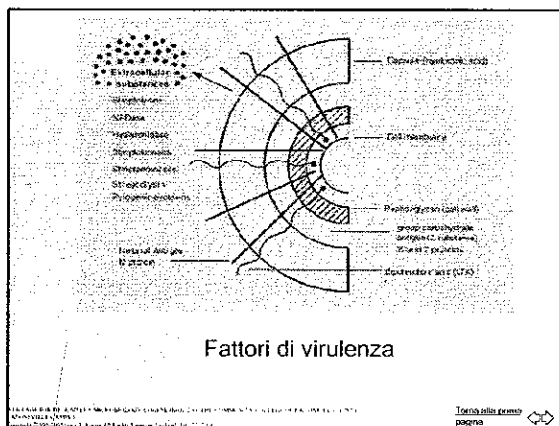
[Torna alla prima pagina](#) 

FATTORI DI VIRULENZA-6

Peptidasi C5a: inattiva il processo infiammatorio:
degradando il C5a (media l'infiammazione
reclutando ed attivando i fagociti)

Altri enzimi: ialuronidasi come fattore di diffusione

[Torna alla prima pagina](#)



Fattori di virulenza

Tourney College of Hospitality 

**Principali quadri
patologici
sostenuti da
*Streptococcus
pyogenes***

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} m \dot{x}^2 \right) = \frac{1}{2} m \ddot{x}^2 = \frac{1}{2} m \left(\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} m \dot{x}^2 \right) \right) = \frac{1}{2} m \left(\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} m \dot{x}^2 \right) \right)$$

Angina (stafilo-streptococcica) acuta (che possono seguire localizzazioni infiammatorie metastatiche quali: ascessi periparotidici, otite media, mastoidite e, meno frequentemente, meningite, polmonite, endocardite ulcerativa, etc.).

Scarlattina (batteri produttori di tossina enterogenica)

Fasce necroizzante (alcuni sierotipi M, produttori di tossine enterotossiche)

Sindrome da shock tossico (stipiti prodotti di tossine enterogiche)

Infezioni post-partum (febbre puerperale - oggi praticamente scomparsa)

Glomerulostroma poststreptococcica

Febbre reumatica acuta

Eritema nodoso (alcuni casi)

2010年10月10日 星期六

Y. La Plante
 Director of Microbiology & Medical
 Culture Services

longitudinal

Patogenesi e immunità

La virulenza degli streptococchi di gruppo A è determinata dalla capacità dei batteri di aderire alla superficie delle cellule epiteliali dell'orofaringe, invadere i tessuti, evitare opsonizzazione e fagocitosi e indurre il danno con una varietà di tossine e enzimi.

Torna alla prima pagina

Patogenesi e immunità

Adesione: più di 10 differenti antigeni batterici mediano l'adesione alla cellula ospite, tra cui l'acido lipoteicoico, la proteina M e la proteina F. L'adesione iniziale è una interazione debole tra l'acido lipoteicoico ed i siti di legame dell'acido grasso sulla fibronectina e sulle cellule epiteliali. L'adesione che ne consegue è dovuta alle interazioni della proteina M, della proteina F e di altre adesine con specifici recettori della cellula ospite.

Invasione: mediata dalla proteina M e proteina F. L'ingresso nella cellula si pensa sia importante per il mantenimento delle infezioni persistenti, ad es. faringite streptococcica ricorrente, come pure per l'invasione nei tessuti profondi

Torna alla prima pagina

Patogenesi e immunità

Evitare l'opsonizzazione la fagocitosi : Proteina M ,
inoltre si lega al fattore H del Complemento.

Produzione di una C5a peptidasi: inattiva il C5a e blocca
la chemiotassi dei PMN e macrofagi.

Torna alla prima
pagina

Principali quadri patologici sostenuti da *Streptococcus pyogenes*

Forme infettive acute

Angina (faringo-tonsillite) streptococcica acuta (poi possono
seguire localizzazioni infiammatorie metastatiche quali:
ascessi peritonsillari, otite media, mastoidite e meno fre-
quentemente, meningite, polmonite, endocardite ulcerata,
etc.)

Scarlatina (stipiti produttori di tossina enterogenica)

Infezioni cutanee (impetigine, erisipela, pidemiti)

Fasce necrotizzanti (alcuni sierotipi M, produttori di tossine
enterogeniche)

Sindrome da shock tossico (stipiti produttori di tossine enter-
geniche)

Infezioni post-partum (febbre puerperale oggi praticamente
scomparsa)

Stipiti non patogeni

Glomerulonefrite post-streptococcica

Febbre reumatica acuta

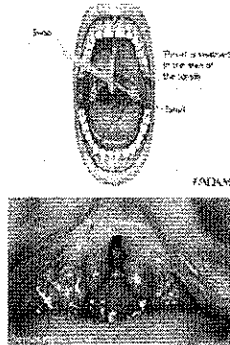
Eritema nodoso (alcuni casi)

Torna alla prima
pagina

Torna alla prima
pagina

Faringo-tonsillite

- E' implicato lo *S.pyogenes* di gruppo A
- Interessa i bambini di 5-15 anni
- Il contagio avviene per via aerea, goccioline di Flugge.
- Periodo d'incubazione di 2-4 gg
- Sintomi: gola infiammata, febbre, malessere, cefalea
- Faringe posteriore edematosa con essudato bianco-giallastro, sulle tonsille, ugola, palato molle, linfonadenopatia cervicale.

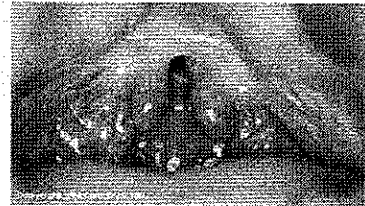


La P.E. Morici, A.S. Rizzardi, G.S. Rizzardi, M.A. Pizzi, M.C. Rizzardi

Torna alla prima
pagina

Faringo-tonsillite o angina streptococcica acuta

Processo infiammatorio del faringe, ipofaringe,
ugola, tonsille.



La P.E. Morici, A.S. Rizzardi, G.S. Rizzardi, M.A. Pizzi, M.C. Rizzardi

Torna alla prima
pagina

Faringo-tonsillite o angina streptococcica acuta.

Nella faringite streptococcica si può osservare edema
accompagnato da petecchie del palato molle e
dell'ugola



La P.E. Morici, A.S. Rizzardi, G.S. Rizzardi, M.A. Pizzi, M.C. Rizzardi

Torna alla prima
pagina

Faringo-tonsillite o angina streptococcica acuta

- Senza trattamento la faringite risolve in 3 o 4 giorni
- Ma può essere seguita dalla malattia reumatica in quei casi in cui la faringite sia provocata da ceppi reumatogeni
- Diagnosi tempestiva: tampone faringeo, isolamento e caratterizzazione (beta emolisi, resistenza bacitracina, prove sierologiche per individuare il ceppo: gruppo A)
- Antibiotogramma obbligatorio

Torna alla prima
pagina

Faringo-tonsillite o angina streptococcica acuta

Da faringite può scatenarsi il caratteristico esantema "scarlattina" (eruzione cutanea con macchie o vescicole di un rosso intenso che caratterizza anche altre esantematiche come morbillo, rosolia, varicella o anche vaiolo)

Torna alla prima pagina

- Complicazione della faringite
- Sono responsabili i ceppi produttori di tossina enterogenica.
- E' codificata da un fago lisogeno.
- Periodo d'incubazione di 1-2gg
- Rash eritematoso, dolore al torace, addome, diffusione del rash all'estremità
- Pallore circumorale attorno alla bocca, mani, piedi.
- **Lingua a fragola** (piccole emorragie ricoperte da essudato).
- Il rash scompare dopo 5-7gg ed è seguito da desquamazione.
- Rari ascessi peritonsillari
- Complicazioni rare interessano il cervello, cuore, ossa ed articolazioni.



Scarlattina

Torna alla prima pagina

Scarlattina

La scarlattina inizia alle estremità per poi propagarsi al tronco. L'area intorno alla bocca viene generalmente risparmiata (pallore circolare) così come il palmo della mano e la pianta dei piedi

- Spesso accompagnata da caratteristico enantema (eruzione che compare sulle mucose e che corrisponde all'esantema della cute) "lingua a fragola" (patina bianco-giallastra che copre la lingua che più tardi si spella e rivela una superficie rossa e scorticata)

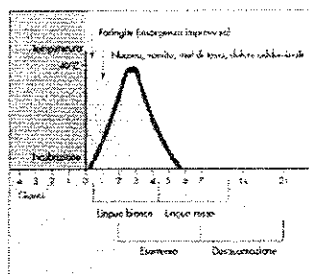
Torna alla prima pagina

Scarlattina-2

- E' legata a ceppi beta emolitici di gruppo A produttori di tossine pirogeniche (ceppo infettante è lisogenizzato con un fago temperato)
- L'eruzione cutanea scompare in 5-7 giorni ed è seguita da desquamazione
- In rari casi ascessi delle aree peritonsillari e retrofaringee

Torna alla prima pagina

Evoluzione di segni e sintomi della scarlattina



F.F. Murray, A.S. Spertiz, G.S. Hadjilov, M.S. Pilleri

Torna alla prima pagina

IMPETIGO (impetigene) O PIODERMITE (da pyo: purulenta e derma:pelle)

- Infezione con vescicola come lesione iniziale che va incontro a pustole (vescicole piene di pus)
- In seguito a rottura di pustole si ha fuoriuscita di un essudato sieroso che essiccandosi da luogo ad una crosta giallastra
- PUS: essudato di una infiammazione purulenta. E' formato da siero, leucociti più o meno degenerati e da detriti cellulari

Torna alla prima pagina

IMPETIGO O PIODERMITE-2

- L'essudato e la crosta contengono numerosi streptococchi che possono infettare zone contigue di cute
- E' tipica la diffusione secondaria dell'infezione causata dal grattarsi. Spesso sovrapposizione di infezioni da *S. aureus*
- L'infezione può propagarsi per uso promiscuo di indumenti o asciugamani
- Non è associata a comparsa di febbre reumatica (i ceppi che producono infezioni della pelle non danno generalmente faringiti)

Torna alla prima pagina

ERISPELA (*erythros*: rosso; *pella*: pelle)

- Infezione acuta della pelle che si diffonde rapidamente sul volto e sugli arti inferiori
- Edema della cute (tipicamente sollevata), eritema marcato, dolori e segni sistemici di infezione quali febbre e linfadenopatia
- Infezione intradermica, batteri non presenti sulla superficie cutanea
- Negli anziani è un quadro grave da trattare immediatamente

Stadio acuto di erisipela della gamba



Dr. S. Morici, M. S. Scarpino, C. S. Volpe, M. F. Pisci

Torna alla prima pagina

CELLULITE

- Infiammazione acuta del tessuto connettivo sottocutaneo caratterizzata da dolore localizzato, eritema, edema. L'area eritematosa è di un colore rosa pallido rispetto a quella che si osserva nell'erisipela
- Si scatena in seguito a lesioni cutanee o da focolai vicini (come nel caso di foruncolo o follicolite)

Torna alla prima pagina

FASCITE NECROTIZZANTE

- Causate da alcuni stipti di *S. pyogenes* di gruppo A produttori di tossine pirogeniche
- Infezione profonda nel tessuto sottocutaneo è caratterizzata da una distruzione estensiva del muscolo e del grasso che si diffonde lungo i piani fasciali
- Lo streptococco (chiamato anche *batterio mangiacarne*) penetra nei tessuti da piccoli tagli, traumi, scottature, lesioni chirurgiche

Torna alla prima pagina

FASCITI NECROTIZZANTI-2

- Inizialmente c'è segno di cellulite, poi bolle, gangrena (necrosi di tessuti: le infezione generano una occlusione arteriosa)
- Rapida progressione fino a morte che interviene nel quadro di uno shock tossico in seguito a massiccia necrosi delle fasce muscolari

Torna alla prima pagina

OSTEOMIELE ACUTA

- Infezione ossea generalmente ematogena
- Nei neonati (<1 mese): streptococchi di gruppo B
- Negli adulti: *S. Pyogenes* dopo infezioni, traumi o interventi chirurgici
- Nei pazienti diabetici: gruppo D (enterococchi)

Torna alla prima pagina

Sindrome streptococcica da shock tossico

- Infezioni caratterizzate da tossicità multisistemica
- Inizialmente infiammazione dei tessuti molli con febbre, brividi, malessere, nausea, vomito
- La malattia progredisce verso lo shock e il collasso degli organi (reni, polmoni, fegato, cuore)

Torna alla prima pagina

Sindrome streptococcica da shock tossico

- Se lo shock si instaura generando MOFS (*Multiple Organs Failure Syndrome, Sindrome da Insufficienza Multipla di Organi*) la mortalità può raggiungere anche il 70% dei pazienti colpiti.
- Infezione simile a quella della Sindrome da shock stafilococcica

Torna alla prima pagina

Malattie streptococciche non-suppurative

- **Febbre reumatica o Reumatismo articolare acuto**
- **Alterazioni infiammatorie**
 - Cuore (danno cronico e progressivo delle valvole cardiache)
 - articolazioni
 - tessuti sottocutanei

Torna alla prima pagina

Febbre reumatica

- E' una malattia autoimmune evocata dall'infezione streptococcica dove alcuni epitopi della proteina M del batterio sono comuni con proteine del tessuto cardiaco (miosina, fosforilasi ed altre) e nei confronti del quale si scatena una risposta immunitaria anticorpale e cellulo-mediata (lesioni dei tessuti valvolari) indotta dal batterio

Torna alla prima pagina

Febbre reumatica-2

- La febbre reumatica è associata a faringite, ma non a infezioni cutanee. Spesso un'infezione asintomatica o lieve
- E' comune in età scolastica.

Torna alla prima pagina

Febbre reumatica-3

- 5 manifestazioni principali:
 - eritema marginato
 - noduli sottocutanei
 - còrea (sindrome nervosa con movimenti involontari)
 - poliartrite
 - cardite

Torna alla prima pagina

Febbre reumatica-4

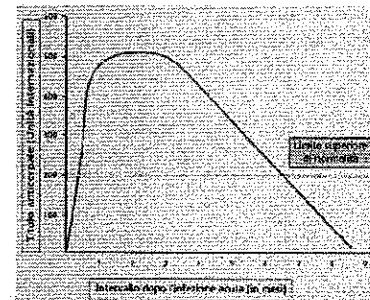
- La malattia insorge dopo 3-4 settimane dall'infezione acuta. Spesso ricorrente se non si effettua terapia antibiotica
- La ricerca di anticorpi contro la streptolisina O è utile per la diagnosi di infezioni recenti soprattutto nel sospetto di malattia reumatica

Torna alla prima pagina

Post-infectious diagnosis (sierologia)

- antibodies to streptolysin O
- important if delayed clinical sequelae occur

Torna alla prima pagina



TAS:
titolo antistreptolisinico

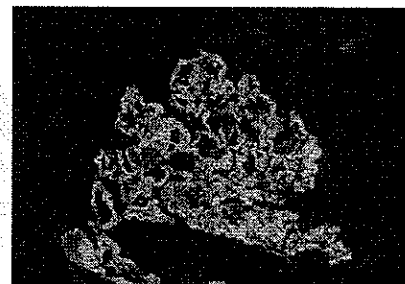
Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

Malattie streptococciche non-suppurative

- Glomerulonefrite acuta:
 - Infiammazione acuta dei glomeruli renali con edema, ipertensione, ematuria (sangue nelle urine), iperazotemia (sostanze azotate nel sangue)

Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

- **Glomerulonefrite acuta:**

- Da pregressa infezione streptococcica acuta (generalmente cutanea)
- Abnorme risposta anticorpale contro antigeni dello streptococco (esoenzimi, tossine, acidi teicoici)
- Complessi antigene-anticorpo che si depositano a livello del filtro renale
 - Processo infiammatorio
 - Distruzione del parenchima renale

المجلس الأعلى للبحوث
العلمية

- **Glomerulonefrite acuta-2:**

- Ipotesi autoimmune per la presenza di omologie antigeniche fra la membrana basale del glomerulo renale e strutture della parete cellulare batterica



Caratteristiche epidemiologiche della glomerulonefrite acuta streptococcica

[illegible]

А. П. К. Муромов, А. С. Косанович, О. С. Косовский, И. А. Пренель
[микрофотография]

Yorno jly. pains

Malattie streptococciche non-suppurative

- **Eritema nodoso (noduli eritematosi a livello degli arti inferiori):**
- Deposizione di complessi antigene-anticorpo a livello dei capillari del derma e del sottocutaneo
- Processi infiammatori localizzati con vasculite (infiammazione di un vaso sanguigno o linfatico)

[Torna alla prima pagina](#)

Streptococcus di gruppo B

- **Meningite neonatale purulenta**
- **Sindrome polmonare acuta**
- **Setticemia**
- **TRASMISSIONE:**
 - ◆ componente della flora vaginale: si contrae durante il parto a causa del canale infetto
 - ◆ *S. agalactiae*, beta emolitici, antigeni capsulari polisaccaridici capsulari simili al pneumococco

Teoria della prima

Streptococcus di gruppo B

- **Malattia neonatale ad esordio precoce**
- Acquisita nell'utero o alla nascita, si sviluppa nella prima settimana di vita
- E' caratterizzata da batteremia, polmonite o meningite
- Mortalità minore del 5%, ma il 15-30% dei neonati ha sequele neurologiche (sordità, cecità, ritardi mentali)

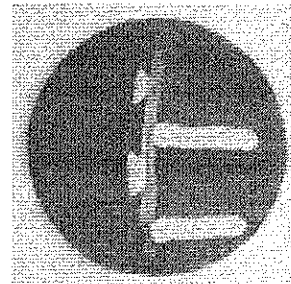
[Torna alla prima pagina](#)

Streptococcus di gruppo B

- **Malattia neonatale ad esordio tardivo**
- In neonati di alcuni mesi acquisita da fonte esogena (ad es., madre o altro neonato)
- Batteremia con meningite.
- **Infezioni del tratto urinario in donne gravide o puerpere**

Torna alla prima pagina

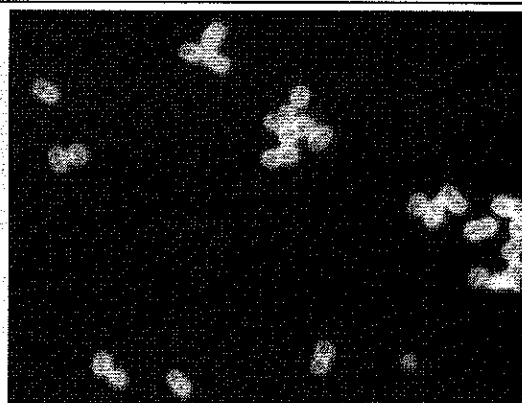
•**FATTORE CAMP**: gli streptococchi di gruppo B producono una proteina diffusibile e stabile al calore che potenzia la beta-emolisi di *S. aureus*.



Reazione CAMP per streptococchi di gruppo B

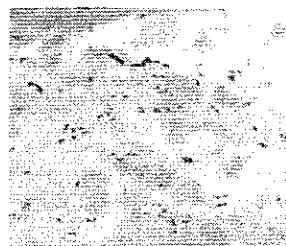
•Sono beta emolitici

Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

Colorazione di Gram di *S. pneumoniae*



Cocco gram+, capsulato, catalasi negativo

Torna alla prima pagina

Fattori di virulenza dello *Streptococcus pneumoniae*

FATTORI DI VIRULENZA

COLONIZZAZIONE E INGAZIONE

Adesione primaria
Proteina delle IgG
Saccaride
Pneumolissina

DETERMINAZIONE DEL TESSUTO

Acido teicoico
Trasmissione di capsulogenesi
Pneumolissina
Pericolosità di disgregazione
Fosfolipasi

SOPRAVVIVENZA ALLA FAGOCITOSI

Capsula
Pneumolissina

INIBITRICE ECOSISTEMICA

Allegria della cellula ospite
Eliminazione della cellula ospite
Inibizione della cellula ospite
Inibizione della cellula ospite

Attiva la via alternativa del complemento
Attiva la via classica del complemento
Attiva la via del sistema del complemento
Forma ad azione citotossica
Forma ad azione citotossica
Forma ad azione citotossica

Forma ad azione citotossica
Forma ad azione citotossica
Forma ad azione citotossica

Torna alla prima pagina

Torna alla prima pagina

SOSTANZA C

- Fa parte della parete cellulare (è una colina che contiene acido teicoico)
- Reagisce selettivamente con la proteina C-reattiva (CRP) dell'ospite (una globulina non anticorpale: la beta globulina)
- La CRP è presente in elevate concentrazioni in pazienti affetti da malattie infiammatorie acute

Torna alla prima pagina

S. PYOGENES (GRUPPO A)

Faringite, scarlatina, piodermia, impetigo, cellulite, ascle, necrotizzante, sindrome streptococcica o shock tossico, batteriemia, febbre reumatica, glomerulonefrite

S. AGALACTIAE (GRUPPO B)

Infezioni neonatali (meningite, polmonite, batteriemia), infestazioni del tratto urinario, emicrania, endometrite, infezioni di ferite, polmonite, batteriemia

ALTRI STREPTOCOCCI BETA-EMOLITICI

Faringite, formazione di ascessi, batteriemia

S. PNEUMONIAE

Polmonite, sinusite, otite media, meningite, batteriemia

STREPTOCOCCI VIRIDANTES

Batteriemia, endocardite, formazione di ascessi, osteomielite

S.F.S. Motta, A.S. Rosenthal, G. Kobayashi, M.J. Palle
Perché non
L'ESCLUSIVO

Torna alla prima pagina

BRONCHITE

- Infiammazione della mucosa bronchiale
- Si presenta con tosse con o senza secrezione
- È preceduta da una infezione acuta delle vie aeree superiori

Torna alla prima pagina

POLMONITE ACUTA

- Infezione infiammatoria del parenchima polmonare
- I batteri si moltiplicano negli spazi alveolari
- Crescono rapidamente nel liquido edematoso ricco di nutrienti
- Sintomo precoce è tosse produttiva (per danni all'epitelio bronchiale) con formazione dell'escreato con materiale purulento ricco di leucociti polimorfonucleati
- In alcuni casi escreato con strie ematiche di color ruggine e dolore al torace (pleurite)

Torna alla prima pagina

POLMONITE ACUTA-2

- Il riempimento degli alveoli con liquido essudativo e cellule infiammatorie si apprezza all'auscultazione (scomparsa del murmure vescicolare)
- La consolidazione dell'essudato provoca ottusità alla percussione
- MURMURE: caratteristico fruscio nel torace sano sia nella respirazione superficiale che profonda

Torna alla prima pagina

POLMONITE ACUTA-2

- Il quadro più comune è la broncopolmonite (infiltrati densi dovuti a foci multipli di infezione che circondano i bronchioli)
- Questo quadro può progredire ad interessare un intero lobo polmonare (polmonite lobare franca)

Torna alla prima pagina

POLMONITE ACUTA-3

- La polmonite si verifica quando batteri presenti nel cavo orale vengono aspirati
- E' spesso associata e scatenata da una precedente malattia respiratoria virale come influenza, morbillo
- O scatenata da condizione che interferiscono con l'eliminazione dei batteri come malattie polmonari croniche, alcolismo, diabete mellito etc.

Terza alla prima pagina

Sinusite ed otite media

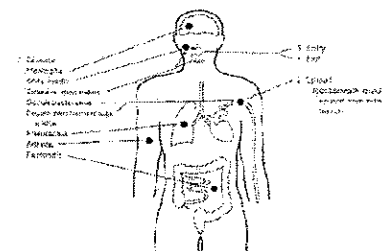
- E' causa di comuni infezioni acute dei seni paranasali e dell'orecchio
- Dopo infezione del tratto respiratorio

Terza alla prima pagina

MENINGITE

- Neonati e adulti immunodepressi
- Dopo batteremia, infezioni all'orecchio o dei seni nasali
- Generalmente pediatrica

Terza alla prima pagina

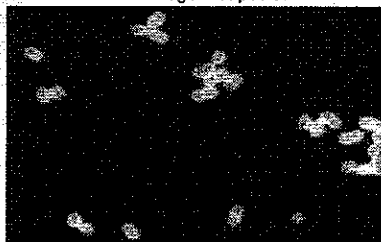


Principali patologie da pneumococco

Terza alla prima pagina

DIAGNOSTICA

- Colorazione gram: classico diplococco gram positivo (anche per immunofluorescenza)
- Catalasi negativo
- Ricerca antigeni capsulari



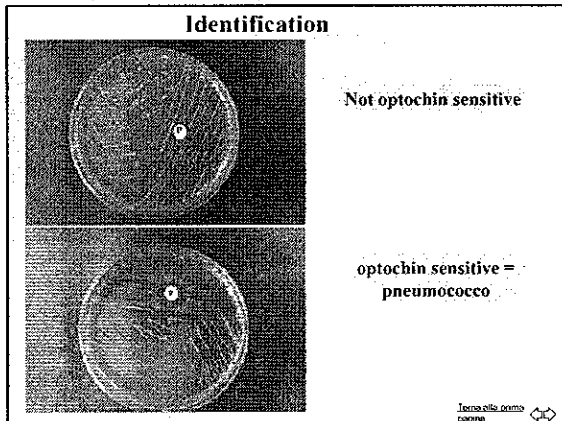
Terza alla prima pagina

Terza alla prima pagina

Colorazione di Gram di *S. pneumoniae*

Terza alla prima pagina

Terza alla prima pagina



DIAGNOSTICA

- Solubilità alla bile
- Ceppi di *S. pneumoniae* vengono rapidamente lisati quando le autolisine batteriche sono attivate dopo esposizione alla bile

Torna alla prima pagina

Therapy

- *S. pneumoniae*
 - most strains susceptible to penicillin
 - resistance is common

Torna alla prima pagina

Streptococchi viridanti

- Diverse specie, alfa emolisi e non emolitici
- Sono presenti nell'orofaringe, gastroenterico e genitourinario
- carie dentali
- Principalmente *S. mutans*
- endocarditis
 - ♦ tooth extraction

Torna alla prima pagina

Group D streptococcus

- Growth on bile esculin agar
 - ♦ black precipitate
- 6.5% saline
 - ♦ grow
 - ♦ enterococchi
- no growth
 - ♦ non-enterococchi

Torna alla prima pagina

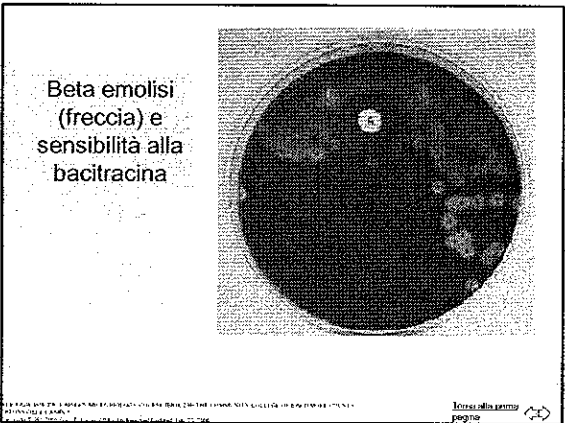
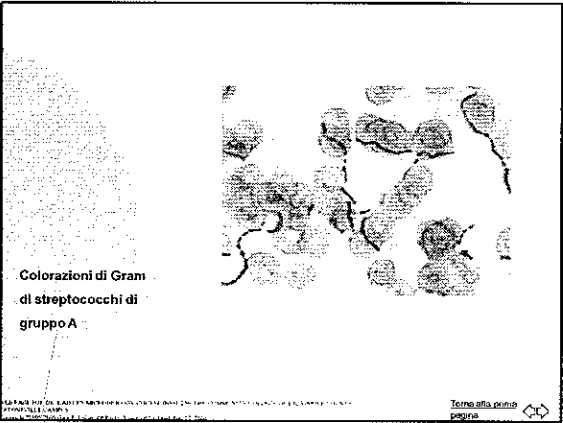
Diagnostica microbiologica

- emolisi + una caratteristica biochimica
- è sufficiente per una identificazione presuntiva

Torna alla prima pagina

	SENSIBILITÀ A:		SOLUBILITÀ NITRATO RIF.	RIDUZIONE ESOLARINA	CRESCITA NELLA BIF.
	BACITRACINA	OPTICORINA			
Reazioni emolitiche, biochimiche e colturali degli streptococchi più comuni	β-emolisi				
	<i>S. pyogenes</i>	+	-	-	-
	<i>S. agalactiae</i>	-	-	-	-
	α-emolisi				
	<i>S. pyogenes</i>	-	-	+	-
	<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	-
	Emolisi variabile (α-emolisi o non emolisi)				
	<i>Enterococcus</i>	-	-	-	+
	<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	+
	<i>Neisseria lactamica</i>	-	-	-	+

	SENSIBILITÀ		EMOLISI		CRESCITA IN	
	BACITRACINA	OPTICORINA	α	β	DE	NOI
Identificazione presuntiva di streptococchi	Streptococchi β-emolitici					
	<i>Strept. pyogenes</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. agalactiae</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. dysgalactiae</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. viridans</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. mitis</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. sanguinis</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. salivarius</i>	+	+	+	+	+
	<i>Strept. thermophilus</i>	+	+	+	+	+



M 12

UNIVERSITÀ TRIESTINA
TriVigila

NOTE

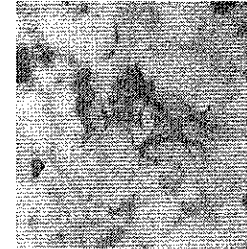
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

UNIVERSITÀ TRIESTINA
TriVigila

Genere *Mycobacterium*

- Immobili
- Bacilli aerobi stretti
- Diametro di 0,2,0,6 x 1-10 micron
- bacilli acido-alcol resistenti



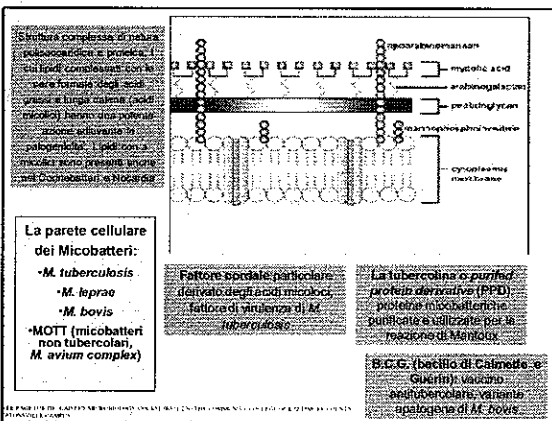
Genere *Mycobacterium*

I batteri appartenenti a questo genere si classificano in base a:

- 1) acido resistenza;
- 2) presenza di acidi micolici contenenti 60-90 atomi di carbonio;
- 3) elevata concentrazione di G:C (61-71%) nel loro DNA.

Mycobacterium tuberculosis

- Parete cellulare ricca di lipidi
- Tempo di generazione di 12-24 ore
- Colonie dopo 40 gg

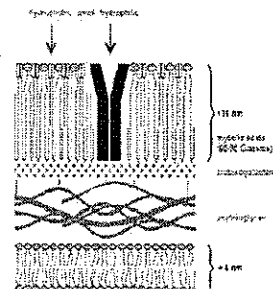


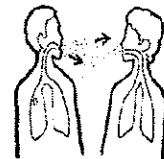
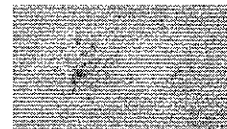
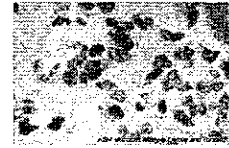
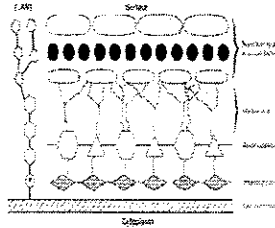
Mycobacterium tuberculosis

- Parete cellulare ricca di lipidi (acidi micolici e arabinogalattani).

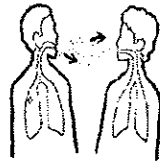
Proprietà che conferiscono i lipidi:

- a) Acido resistenza
- b) Lenta crescita
- c) Resistenza ai detergenti
- d) Resistenza ai comuni disinfettanti.
- e) Antigenicità





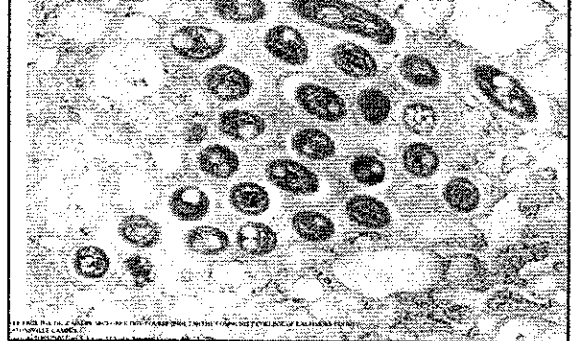
Patogenesi



- Inalazione di aerosol infetti
- Ingestione da parte dei macrofagi alveolari inattivi
- Blocco fusione lisosoma-fagosoma (fattore cordale) e acidificazione del fagosoma
- Moltiplicazione (patogeni intracellulari)

Fase prodromica

Mycobacterium tuberculosis in lung



La replicazione intracellulare nei macrofagi alveolari inattivi genera nuovi bacilli, detriti cellulari e batterici che inducono fattori chemiotattici dell'ospite (C5a) e richiamano i macrofagi e i linfociti circolanti.

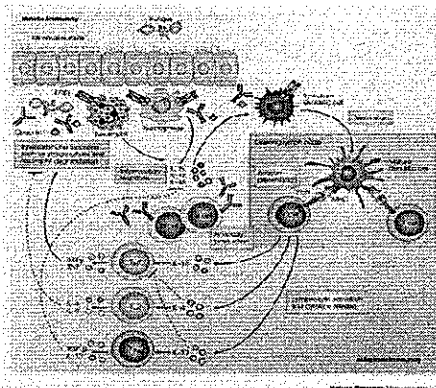
Infiltrazione di

- macrofagi
- T linfociti

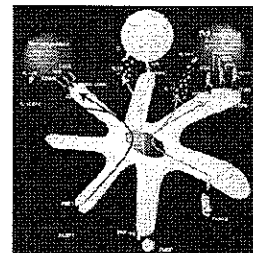
I primi a migrare entro quattro ore sono i neutrofili che vengono sostituiti entro 12 ore dai monociti-macrofagi e linfociti T (linfociti CD4+ e CD8+)

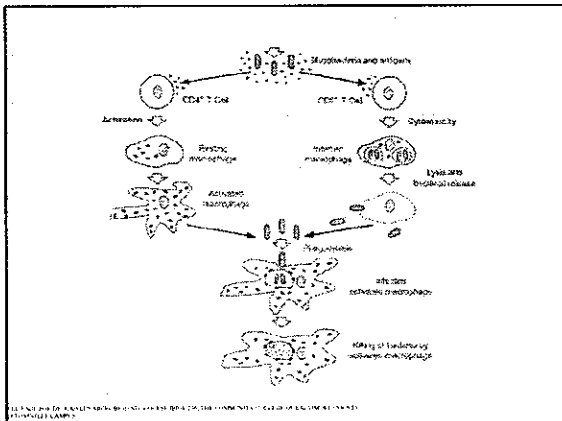
L'attivazione della risposta cellulo-mediata

Un ruolo centrale è rivestito dai linfociti T helper e in particolare la sottoclasse TH1 che produce IFN gamma e IL 2 e la sottoclasse TH2 che produce IL4, IL5, IL6, IL10 e IL12. Tali citochine sono in grado di attivare i macrofagi ora in grado di contrastare i micobatteri e limitare l'infezione primaria.



Attivazione dei linfociti T helper CD4+ in Th1/Th2:





L'attivazione delle T helper porta anche alla produzione di anticorpi, risposta inefficace nel controllo della malattia poiché i micobatteri sono protetti dalla loro localizzazione intracellulare.

Le cellule Th1 attivate rilasciano IFN-gamma e IL-2 che attivano i macrofagi. I macrofagi attivati possono fagocitare e uccidere i micobatteri.

I linfociti T citotossici possono anche lisare cellule fagocitiche contenenti micobatteri in replicazione, permettendo così la fagocitosi e l'uccisione dei micobatteri da parte delle cellule fagocitiche attive.

Se esiste uno stimolo antigenico, quando i macrofagi sono attivati, i bacilli possono essere limitati nella crescita con minimo danno tissutale.

Se invece sono presenti molti bacilli, la risposta immunitaria cellulo mediata provoca necrosi tissutale.

Non si conoscono tossine o enzimi batterici coinvolti nel danno tissutale.

Cell-mediated immunity in tuberculosis

- infiltration
 - macrophages
 - lymphocytes
- granulomas
- tubercules

Lo sviluppo della risposta cellulo-mediata riesce a contenere l'infezione attraverso l'attivazione di un caratteristico processo infiammatorio di tipo granulomatoso che si manifesta istologicamente mediante la delimitazione dei batteri da parte di cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate derivanti dalla fusione di più macrofagi.

Cell-mediated immunity in tuberculosis

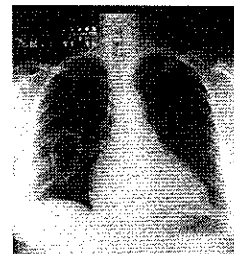
- infiltration
 - macrophages
 - lymphocytes
- granulomas
- tubercules

- Cellule giganti polinucleate (cellule di Langhans)
- Cellule epitelioide (macrofagi stipati a raggiera)
- Strato di fibroblasti che producono grosse quantità di collagene



Tale lesione polmonare, associata al medesimo danno a livello dei linfonodi mediastinici, prende il nome di **complesso primario**.

Le lesioni tubercolari che vanno incontro a fibrosi e calcificazione, all'indagine radiologica costituiscono il cosiddetto complesso di Ghon



Nel complesso primario (tubercolosi primaria) possono persistere dei micobatteri che rimangono vitali per lunghi periodi, anche decenni, in una sorta di letargo metabolico. Il persistente contenimento dell'infezione richiede una continua sorveglianza immunologica ad opera di macrofagi attivati e specifici linfociti CD4 e CD8 della memoria

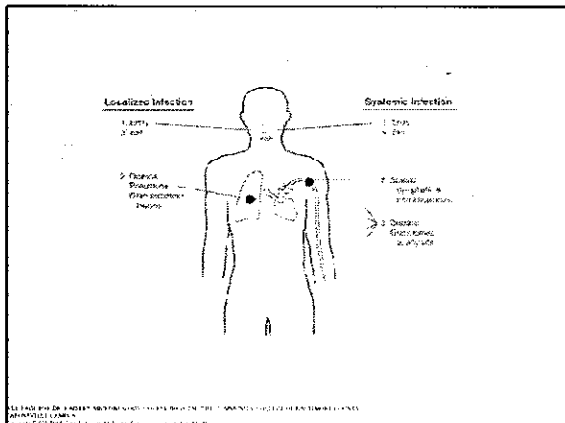
Pazienti AIDS in latenza clinica, le cellule CD4+ sono meno di 100 cellule/mm³ (valori normali 1000-1100 cellule/mm³)

Table 33-1 Guidelines for Interpretation of the Mantoux Test

Examiner's Indication (in row)	Persons for Whom Reaction is Considered Possible
≥ 8	Individuals exposed to a recent close contact of a patient with active TB. Absorption of chest x-ray consistent with TB.
6-10	Family (household) contacts of TB patients, contacts, injection drug users, residents of some closed facility of nursing home, > 10 yrs. < 15 yrs. in prison, ex-prisoners, myocardial infarction or stroke, renal transplant, as well as with increased risk of TB (diabetes mellitus, prolonged corticosteroid therapy, immunosuppressive antineoplastic therapy, silicosis, > 10% below ideal body weight).
≥ 15	All persons

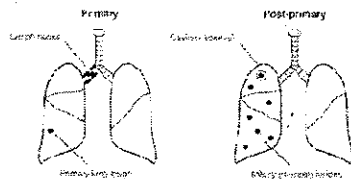
Persons at risk with human immunodeficiency virus, those on immunosuppressive therapy, those with hematologic disorders, cancer, or end-stage renal disease.

Tutte le alterazioni dell'immunità cellulo-mediata



Nel caso in cui il complesso primario non venga completamente sterilizzato, si può assistere, anche a distanza di parecchi anni, con l'insorgere di immunodeficienze, ad una riattivazione del complesso primario (tubercolosi secondaria) con la ripresa della moltiplicazione batterica; la formazione di lesione granulomatose multiple confluenti e la possibilità che i micobatteri passino in circolo, determinando la diffusione dell'infezione in altre sedi polmonari o extrapolmonari (tubercolosi miliare, meningea, renale, ossea)

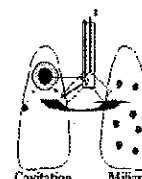
Tubercolosi miliare: lesioni tubercolari multiple negli organi



Distribuzione

Induzione della TBC miliare

linfa--> sangue--> reni, cervello, ossa



Come si definisce il test cutaneo positivo per la tubercolina (PPD)?

Diagnosi:

- Test della tubercolina: test di Mantoux
- Derivato proteico purificato (PPD), 0.1 µg (5 Unità Tubercolina) intraderma
- dopo circa 48 ore la reazione. Positivita: vedi tabella (normoresponsivi positivi se il diametro di indurimento è superiore a 15 mm)



E' una reazione di ipersensibilità di tipo IV o ritardata (risposta immunitaria cellulo-mediata)

Come si definisce il test cutaneo positivo per la tubercolina (PPD)?

Table 33-1 Guidelines for Interpretation of the Mantoux Test

Diameter of induration (in mm)	Persons for Whom Reaction is Considered Positive
≥ 5	Immunosuppressed, & recent close contact with a person with active TB, abnormal chest x-ray consistent with TB
≥ 10	Foreign-born (country with high TB prevalence), low income, injection drug users, residents of correctional facilities or nursing homes, > 35 yr, health-care workers, mycobacterial lab employee, medical conditions associated with increased risk of TB infection, contact with infectious tuberculosis, gastroenteritis, chronic malabsorption, alcoholism, > 10 tuberculin test ind. w/ 1 yr
≥ 15	All others

Persons infected with human immunodeficiency virus, those on immunosuppressive therapy, & those with tuberculous lymphitis, sarcoidosis, or other foreign body reactions.

DIAGNOSI

Radiografica per ricerca del complesso primario

DIAGNOSI DI LABORATORIO

esame microscopico

esame colturale

sonde di acidi nucleici

DIAGNOSI DI LABORATORIO

esame microscopico

I campioni clinici (generalmente escreato) vengono colorati con il metodo di Ziehl-Neelsen o dell'acido resistenza



DIAGNOSI DI LABORATORIO

esame colturale

Raccolta dell'escreato per tre giorni consecutivi

Per batteri a crescita lenta, gli attuali terreni arricchiti favoriscono la crescita dei micobatteri. Tanto che il tempo medio di crescita è passato dalle 3-4 settimane a 10-14 giorni

DIAGNOSI DI LABORATORIO

sonde di acidi nucleici

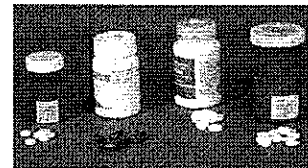
Sistema di identificazione delle specie micobatteriche tramite l'amplificazione di sequenze geniche specifiche codificanti per l'RNA ribosomiale 16S seguita dall'analisi di sequenza. Il metodo è rapido (2 giorni)

TERAPIA

Perché le infezioni da micobatteri devono essere trattate per più di sei mesi?

Trattamento della tubercolosi

Terapia combinata con farmaci attivi sulla parete e sulla sintesi di acidi nucleici



Attivi sulla parete cellulare:

Isoniazide
Etionamide
Etambutolo
Cicloserina

Attivi sulla sintesi degli acidi nucleici:

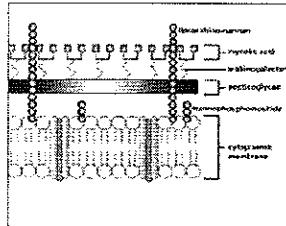
Rifampicina
Chinoloni (levofloxacina)

Isoniazide e etionammide: influenzano la sintesi dell'acido micolico

Etambutolo: interferisce con la sintesi di arabinogalattano

Cicloesirina: inibisce due enzimi, la D-alanina sintetasi e l'alanina racemasi, che catalizzano la sintesi della parete

Antibiotici attivi sulla parete dei micobatteri



TERAPIA

Fase battericida e fase sterilizzante

Il trattamento può essere protratto per un periodo di 6-9 mesi.

IMMUNOPROFILASSI

La vaccinazione con *M. bovis* (bacillo di Calmette-Guérin, BCG) è costituita da bacilli tubercolari di tipo bovino, vivi e attenuati.

E' somministrato o per via intradermica nel braccio o per punture multiple della pelle

Micobatteri non tubercolari

Malattia polmonare: *M. avium*, *kansasii*, *abscessus*, *xenopi*, *malmoense*

Linfadeniti: *M. avium*, *scrofulaceum*, *malmoense*

Malattie cutanee: *M. marinum*, *fortuitum*, *chelonae*, *abscessus*, *ulcerans*

Malattia disseminata: *M. avium*, *kansasii*, *chelonae*, *haemophilum*

Micobatteri non tubercolari

TABLE S3-2 Clinical Presentation of Nontuberculous Mycobacterial Infections

Involvement during infection with

Location	<i>M. avium</i> complex	<i>M. kansasii</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. marinum</i>
Pulmonary	+	+	+	+	+	+
Cutaneous	-	+	-	+	+	+
Disseminated	+	+	+	+	+	+
Genitourinary	-	-	-	+	+	+
Ocular	-	-	-	+	+	+
Lymph node	+	+	+	+	+	+
Disseminated	+	+	+	+	+	+

Micobatteri non tubercolari

Il *M. avium* complex è al momento la più comune micobatteriosi nei pazienti affetti da AIDS

L'infezione è la conseguenza dell'ingestione di bacilli (cibi e acque contaminate). I micobatteri colonizzano in via asintomatica l'intestino e si riproducono nei linfonodi loco-regionali dove diffondono per via sistemica.

Nessun organo è risparmiato

Mycobacterium leprae

Lebbra o Malattia di Hansen

- E' causata da *M. leprae*. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla risposta immunitaria dell'ospite. La lebbra si presenta clinicamente in 2 forme:
- **Forma tubercoloide**
- **Forma lepromatosa**

3. Quali sono le due presentazioni cliniche dell'infezione da *M. leprae*?

LEBBRA TUBERCOLOIDE: da persona a persona mediante inalazione, reazione prevalente cellulo-mediata con debole risposta anticorpale

LEBBRA LEPROMATOSA: altamente contagiosa attraverso contatto con lesioni, principalmente risposta anticorpale

Mycobacterium leprae

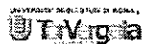
Forma tubercoloide

- Forte reazione immunitaria cellulo-mediata. Una debole risposta anticorpale. I tessuti infetti presentano molti linfociti e granulomi ma pochi bacilli.
- In pazienti immunocompetenti, i batteri inducono la produzione di citochine (IFN-gamma, IL-2) che mediano l'attivazione dei macrofagi, la fagocitosi e l'eliminazione dei bacilli.
- Infiltrazione di linfociti attorno alle cellule epiteliali, presenza di cellule di Langhans. Infettività bassa

Lebbra lepromatosa

- Forte risposta anticorpale ma un deficit specifico nella risposta cellulare agli antigeni di *M. leprae*. Si osservano elevate concentrazioni di bacilli nei macrofagi del derma e nelle cellule di Schwann dei nervi periferici. Forma di lebbra molto contagiosa.
- **Macule eritematose, papule, noduli, facies leonina.**
- Distribuzione tissutale
- Implicazione dei nervi con perdita di zone sensoriali

M 18



NOTE

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

CHLAMYDIA

- Un tempo considerati virus per le piccole dimensioni
- Di forma rotondeggiante o ovalare con proiezioni a carico di un solo emisfero (non se ne conosce la funzione)
- Parassiti endocellulari obbligati nelle cellule permissive
- Gram-negativi (meglio evidenziabili con Giemsa)
- Parete cellulare rigida con peptidoglicano sostituito da proteine ricche di cisteina

CHLAMYDIA

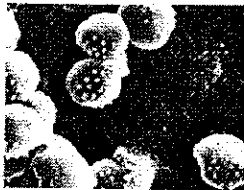


Figura 39.2 Copie elettroniche di Chlamydia che mostrano le loro caratteristiche morfologiche e la loro adesione alla membrana della cellula.

CHLAMYDIA

- Involucro esterno costituito da una componente lipopolisaccaridica (LPS) e da una proteina denominata MOMP (39.000/45.000 dalton) con probabile funzione di "porina"
- Rigidità della parete (ponti disolfuro tra le molecole MOMP e residui di cisteina nella molecola proteica)
- Non producono ATP (utilizzano quello della cellula parassitata)
- Genoma di 660×10^6 dalton

CHLAMYDIA



Schemi della probabile organizzazione degli involucri esterni di Chlamydia.
LPS = Lipopolisaccaride (endotossina). MOMP = major outer membrane protein.
OMP = cytosolic protein

CICLO VITALE

Ciclo vitale dimorfico contempla due forme morfologiche distinte:

- un corpo elementare (CE) infettante, per la sopravvivenza extracellulare
- corpo reticolare (CR) non infettante, per la moltiplicazione intracellulare.

CORPO ELEMENTARE

Il **corpo elementare (CE)** è piccolo, rotondeggiante e denso

- si lega ai recettori presenti sulla superficie delle cellule dell'epitelio mucoso mediante legame delle MOMP
- penetra con un processo detto di "endocitosi selettiva per il parassita"
- penetrato nel fagosoma inibisce la fusione del fagosoma con i lisosomi cellulari impedendo la lisi intracellulare.
- Chlamidie inattivate al calore o rivestite di anticorpi vengono invece subito uccise dalla fusione del fagosoma con il lisosoma

CORPO RETICOLARE

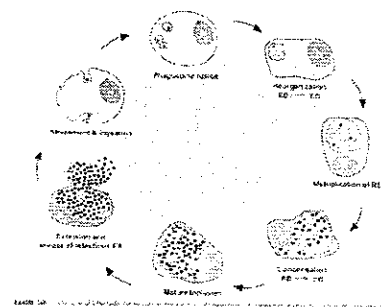
Dopo 6-8 ore dall'entrata nella cellula la maggior parte dei corpi elementari si idratano, si accrescono e si trasformano in forme metabolicamente attive: i **corpi reticolari (CR)**

CORPO RETICOLARE

I CR sintetizzano DNA, RNA e proteine ma utilizzano l'ATP della cellula.

- Si dividono per scissione binaria per le successive 18-24 ore
- Il fagosoma in cui si accumulano viene detto "inclusionione" ed è visibile al microscopio ottico
- Dopo circa 24 ore i corpi reticolari vanno incontro a condensazione riformando CE che vengono liberati per autolisi cellulare
- I corpi reticolari sono sprovvisti di potere infettante mentre i CE sono capaci di infettare altre cellule

CICLO VITALE



CICLO VITALE

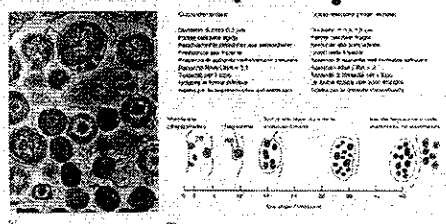
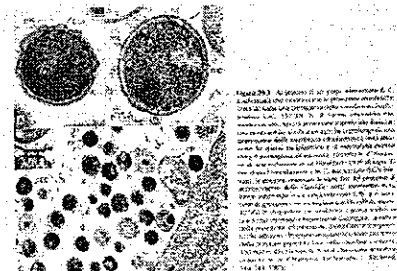


Figura 24.26. Ciclo vitale della Chlamydia trachomatis. Il ciclo inizia con un corpo elementare (CE) che penetra nella cellula ospite. Si forma un fagosoma che diventa un inclusionione. All'interno dell'inclusionione, il CE si trasforma in un corpo reticolare (CR). Il CR si riproduce per scissione binaria, formando nuovi CE. I CE maturi si liberano dalla cellula ospite, completando il ciclo.

CHLAMYDIA

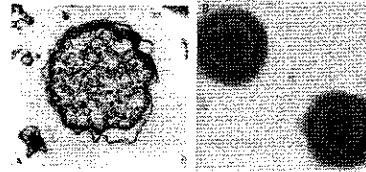


CHLAMYDIA



Figura 21.8
L'aspetto elettronico di un corpo reticolare di Chlamydia. La parte superiore mostra la membrana esterna e la parte inferiore mostra la membrana interna. La membrana interna è ricoperta da una rete di filamenti proteici che formano il corpo reticolare. La membrana esterna è ricoperta da una rete di filamenti proteici che formano il corpo elementare.

CHLAMYDIA



A corpo reticolare

B corpo elementare

CARATTERISTICHE ANTIGENICHE

- Antigeni lipopolisaccaridici (LPS) comuni con altri batteri
- Antigeni specifici di genere e specie presenti nelle MOMP

PATOGENESI

- Non è stata identificata alcuna tossina specifica.
- Le malattie causate da Chlamidia tendono a cronicizzare, in quanto non sono capaci di evocare una risposta immunitaria del tutto efficace

Genere *Chlamydia*

Comprende 4 diverse specie

<i>C. trachomatis</i>	Parassita dell'uomo e raramente del topo
<i>C. pneumoniae</i>	Parassita dell'uomo
<i>C. psittaci</i>	Parassita di uccelli e mammiferi (raramente trasmessa all'uomo)
<i>C. pecorum</i>	Parassita esclusivo di ovini e bovini

Chlamydia trachomatis

Principale infezione umana da *Chlamydia*

Se ne conoscono 3 biovar:

1. Tracoma
2. Linfogranuloma venereo
3. Polmonite murina

Cellule della mucosa del tratto respiratorio, dell'uretra, della cervice, dell'endometrio, delle tube di Falloppio, del retto e della congiuntiva possiedono i recettori per i CE

Chlamydia trachomatis

Conosciuti 15 sierotipi (o varianti sierologiche o serovar) sulla base di differenze antigeniche della proteina principale della membrana esterna (MOMP)

- I sierotipi A, B, Ba e C sono responsabili del tracoma endemico
- I sierotipi D, E, F, G, H, I, J, K sono agenti eziologici di infezioni genitali
- I sierotipi L₁, L₂, L₃ sono agenti eziologici del infogranuloma venereo (LGV)

TRACOMA ENDEMICO

Congiuntivite mucopurulente che evolve in cherato-congiuntivite follicolare, con infiammazione di tutta la congiuntiva

Le congiuntive sclerotizzano e determinano retrazione interna della rima palpebrale che causa lesioni corneali traumatiche dovute allo sfregamento delle ciglia.

Segue formazione di un "panno corneale" cicatriziale anche a seguito di sovrapposizione di infezioni batteriche.

La deformità della palpebra può svilupparsi anche 20-30 anni dopo che è cessata la malattia attiva

Esita in cecità

TRACOMA ENDEMICO

Circa 500 milioni di persone nel mondo sono state infettate dal serovar tracoma e circa 9 milioni sono diventate cieche

Il tracoma è endemico in Medio-Oriente, Nord Africa ed India

Il principale serbatoio di infezione sono i bambini

TRACOMA ENDEMICO

Il tracoma si trasmette prevalentemente attraverso le lacrime, la mani, indumenti contaminati e le mosche

Nelle aree endemiche *C.trachomatis* si riscontra anche a livello respiratorio e gastrointestinale quindi il patogeno si può trasmettere anche per aerosol respiratorio e contaminazione fecale

Risulta endemico dove sono scarse le norme igieniche

INFEZIONI GENITALI NELL'UOMO

- uretrite non gonococcica (NGU)
- uretrite post gonococcica (PGU)
- congiuntivite da inclusioni (o da corpi inclusi o paratrachoma)

INFEZIONI GENITALI NELL'UOMO

L'uretrite post-gonococcica risulta da coinfezione di *N.gonorrhoeae* con *C.trachomatis*

Poiché il periodo di incubazione di *C.trachomatis* è più lungo di quello di *Neisseria* i sintomi dell'infezione da Chlamidia compaiono dopo il trattamento della gonorrea.

INFEZIONI GENITALI NELLA DONNA

- infezione genitale ascendente
- uretrite asintomatica
- cervicite
- endometrite
- salpingite (causa di infertilità)
- infezione peritoneale (PID, Pelvic Inflammatory Disease)
- periepatite

Nella donna le infezioni sono per lo più asintomatiche

INFEZIONI GENITALI NEL NEONATO

congiuntivite:

viene contratta, al passaggio attraverso il canale del parto, da circa il 25% dei nati da madri con infezione genitale attiva

polmonite interstiziale:

viene contratta, al passaggio attraverso il canale del parto, da circa il 10-20% dei nati da madri con infezione genitale attiva

CONGIUNTIVITE NEONATALE

Incubazione di 5-12 giorni dalla nascita

La rima palpebrale diventa edematosa ed iperemica con abbondante secrezione purulenta

I neonati non trattati sono a rischio di polmonite

POLMONITE DEL NEONATO

Incubazione di 2-3 settimane dalla nascita

Alla rinite segue comparsa di una tosse caratteristica senza rialzo febbrile

LINFOGRANULOMA VENEREO

Malattia a trasmissione sessuale

Replica nei fagociti mononucleati del sistema linfatico

Iniziale comparsa di ulcera o papula a livello genitale

Infiammazione granulomatosa dei linfonodi regionali

Formazione di fistole e retrazioni cicatriziali

LINFOGRANULOMA VENEREO

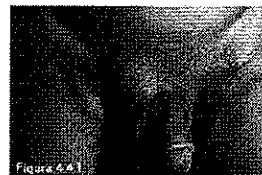


Figure 4.4.1

Figura 4.4.1: Linfo granuloma venereo con ulcera inguinale in paziente da Centro Africa

Chlamydia pneumoniae

Agente eziologico di polmonite TWAR
(Taiwan Acute Respiratory)

Asintomatica

Andamento benigno

Autolimitante

Può risultare pericolosa per adulti debilitati e bambini piccoli

Chlamydia psittaci

Agente eziologico della ornitosi umana o Psittacosi

Trasmessa dal materiale fecale anche essiccato di colombi, pappagalli, anatre o tacchini all'uomo

L'uomo è un ospite "a vicolo cieco" cioè incapace di trasmettere l'infezione

PATOGENESI

Infezione per via inalatoria

Incubazione di 1-3 settimane

Diffusione al sistema reticolo-endoteliale di fegato e milza

Riproduzione a questo livello e produzione di necrosi focale

Colonizzazione del polmone per via ematica

Determina polmonite interstiziale con grave andamento clinico

Edema, ispessimento della parete alveolare, emorragia

PATOGENESI

Soggetti a rischio:

- Veterinari
- Lavoratori degli zoo
- Lavoratori dei negozi di animali domestici
- Addetti alla manipolazione del pollame

SINTOMATOLOGIA

mal di testa
febbre elevata
anoressia
tosse non produttiva
nausea, vomito, diarrea
epatomegalia
splenomegalia
cheratocongiuntivite follicolare

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA CHLAMYDIA

Isolamento in colture di cellule in vitro

Ricerca del DNA batterico mediante PCR

Ricerca di antigeni specifici mediante reazioni immunoenzimatiche

Nell'infezione da *Chlamydia trachomatis* la ricerca di anticorpi non ha valore diagnostico

Anticorpi presenti nelle lacrime sono invece correlati alla gravità della malattia

Nell'infezione da *C.pneumoniae* e *C. psittaci* la sierodiagnosi invece ha valore diagnostico.

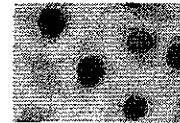
DIAGNOSI DI INFEZIONE DA CHLAMYDIA



To be seen each cell has two inclusions with elementary bodies (Liesman stain)

(Don't let this picture, Journal F. Berg)

INFEZIONE DI CELLULE IN CULTURA CON *Chlamydia trachomatis*



Cellule in cultura infettate *C. trachomatis* osservate al microscopio dopo colorazione con liquido di Lugol che evidenzia il glicogeno contenuto nelle "inclusioni"

INFEZIONE DI CELLULE IN CULTURA CON *Chlamydia trachomatis*



Cellule in cultura infettate *C. trachomatis* osservate al microscopio dopo colorazione con Giemsa. Evidenti le "inclusioni" citoplasmatiche che spingono il nucleo alla periferia della cellula

TECNICHE DI ISOLAMENTO DI CHLAMYDIA

Campione ottenuto mediante tampone o prelievo mediante rettosopia o laparoscopia

"corpi inclusi" nelle cellule sono evidenziabili con colorazione semplice (Giemsa) o impiegando anticorpi monoclonali fluorescinati verso antigeni specie-specifici.

Le inclusioni (glicogeno) vengono evidenziate con colorazione con soluzione di iodio (liquido di Lugol)

Possono essere isolate su colture cellulari o con inoculazione intracerebrale nel topo

TECNICHE DI ISOLAMENTO DI CHLAMYDIA

L'isolamento ottimale si ha centrifugando i corpi elementari della Chlamidia su un monostrato cellulare di cellule McCoy, HeLa 299 o BHK-21, irradiate o trattate, dopo l'infezione, con inibitori metabolici (cicloesimide 1µg/ml).

La funzione degli inibitori metabolici è quella di inibire le sintesi macromolecolari della cellula parassitata per rendere i precursori disponibili per il parassita.

TERAPIA

- Sono insensibili al trattamento con antimicrobici attivi sulla parete
- Farmaco di elezione: tetraciclina
- Farmaco alternativo: eritromicina
- *Chlamydia trachomatis* è la sola specie sensibile ai sulfamidici

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

CHICAGO, ILL.

1950

TO THE PHYSICS DEPARTMENT
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
FROM THE PHYSICS DEPARTMENT
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

RECEIVED

1950

1

1950

1950

1950

1950

1950

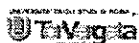
1950

1950

1950

1950

119

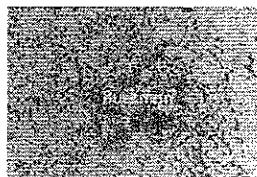
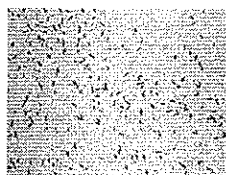
**NOTE**

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

PSEUDOMONAS

- Bacilli dritti o debolmente ricurvi
- Dimensioni 0.5-1.0 x 1.5-5.0 μm
- Mobili, con flagelli polari
- Gram-negativi
- Aerobi obbligati
- Alcuni ceppi presentano attività emolitica
- Possono essere presenti nella normale flora microbica intestinale e cutanea umana
- Alcuni ceppi possiedono abbondante capsula mucosa costituita da alginato (fibrosi cistica)
- Ubiquitari

PSEUDOMONAS**PSEUDOMONAS****PSEUDOMONAS****PSEUDOMONAS**

Microrganismi ubiquitari, si trovano:

- suolo
- materiale organico in decomposizione
- vegetazione
- acqua
- fiori recisi
- lavandini
- toilette
- strofinacci da pavimento
- attrezzature per dialisi
- respiratori di terapia intensiva
- soluzioni disinfettanti a base di ammonio quaternario

PIGMENTI PRODOTTI DA PSEUDOMONAS

Pigmenti diffusibili:

- piocianina (blu)
- pioverdina (verde)
- fluoresceina (gialla)
- piorubina (rosso-marrone)
- piomelanina (nero)

PSEUDOMONAS

Patogeni per piante, animali e uomo

Possono causare infezioni opportunistiche, in soggetti con difese organiche compromesse e nell'ospite immunocompetente

Causa frequente di infezioni nosocomiali

AZIONE PATOGENA

Specie di maggiore interesse medico:

Pseudomonas aeruginosa anticamente denominata *Bacillus pyocyaneus* (bacillo del pus blu)

Causa patologia in caso di:

- lesioni traumatiche
- ustioni
- impianti protesici
- interventi esplorativi o chirurgici
- utilizzazione di droghe per via endovenosa
- immunocompromissione dell'ospite

FATTORI DI VIRULENZA

Componenti strutturali

Adesine

Capsula polisaccaridica

Tossine

Endotossina

Esotossina A

Esoenzima S

Enzimi

Elastasi

Fosfolipasi C

Piocianina

La virulenza di *P. aeruginosa* è multifattoriale

COMPONENTI STRUTTURALI

ADESINE

L'adesione è mediata da pili e da adesine non piliari

P. aeruginosa produce neuramminidasi che rimuove i residui di acido sialico dai recettori dei pili aumentando l'adesione alle cellule epiteliali

CAPSULA POLISACCARIDICA

Costituita prevalentemente da alginato permette l'adesione alle cellule (fibrosi cistica ed altre malattie respiratorie) ed impedisce la fagocitosi

Favorisce l'adesività alla superficie di protesi vascolari

Viene persa durante la crescita *in vitro*

TOSSINE

ENDOTOSSINA

L'endotossina lipopolisaccaridica è il principale antigene della parete cellulare

Il lipide A, componente dell'endotossina, media i diversi effetti biologici della sindrome setticemica

TOSSINE

ESOTOSSINA A

E' tra i principali fattori di virulenza rilasciati in ambiente extracellulare da ceppi patogeni di *P.aeruginosa*

Contiene 3 regioni:

- una che si lega al recettore delle cellule bersaglio
- una che serve al trasporto attraverso la membrana della cellula bersaglio
- una che costituisce il componente tossico

TOSSINE

ESOTOSSINA A

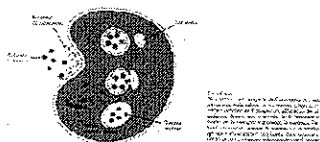
All'interno del citoplasma della cellula bersaglio la tossina viene attivata:

blocca la sintesi proteica nelle cellule eucariotiche per ADP-ribosilazione del fattore 2 di allungamento della catena proteica (*elongation factor 2* o EF2) con azione simile a quella della tossina difterica sebbene la struttura delle due tossine sia diversa

Responsabile:

- della necrosi tissutale nelle ustioni
- dell'insufficienza respiratoria nelle infezioni polmonari

ESOTOSSINA A



TOSSINE

ESOENZIMA S

Tossina extracellulare prodotta da 1/3 degli isolati clinici di *P.aeruginosa*

Inibisce la sintesi proteica ADP ribosilando alcune proteine del citoscheletro tra cui la vimentina

E' una adenosina difosfato-ribosil-trasferasi (come l'esotossina A) ma stabile al calore

Forse interferisce con la fagocitosi

ENZIMI

ELASTASI

E' un'endopeptidasi che può digerire numerose proteine umane tra cui:

- elastina
- collagene
- fibrina
- IgG
- IgA
- componenti del complemento
- transferrina

LasA (proteasi serinica) e *LasB* (zinco-proteasi) sono due enzimi che sinergicamente degradano l'elastina causando danni al parenchima polmonare e lesioni emorragiche

Nelle lesioni croniche da *P.aeruginosa* si riscontrano anticorpi contro *LasA* e *LasB*, con deposizione di immunocomplessi nei tessuti infetti.

ENZIMI

FOSFOLIPASI C

Enzima termolabile che degrada lipidi e lecitina facilitando il danno tissutale

PIOCIANINA

Pigmento blu prodotto da *P.aeruginosa*

Catalizza la produzione di superossido e perossido d'idrogeno (forme tossiche dell'ossigeno)

Possiede attività antibatterica nei confronti di *Staphylococcus aureus* ed *E.coli*

PATOGENESI

P.aeruginosa è patogena solamente quando viene introdotta in zone prive di normali difese per:

- alterazione della cute e delle mucose per un danno tissutale diretto (ustioni)
- uso di cateteri urinari o endovenosi
- neutropenia in corso di terapie antitumorali
- soggetti affetti da fibrosi cistica

EPIDEMIOLOGIA

- Patogeni opportunisti presenti in molti ambienti
- Hanno richieste nutrizionali minime
- Tollerano temperature comprese tra 4°C e 42°C
- Resistenti ad antibiotici e disinfettanti
- Causa di frequenti infezioni nosocomiali
- Commensale nelle prime vie respiratorie e nel materiale fecale

SINDROMI CLINICHE

Infezioni polmonari

Infezioni delle basse vie respiratorie: tracheobronchiti benigne sino a broncopneumoniti necrotizzanti soprattutto in soggetti che fanno uso di respiratori

Frequenti nei pazienti affetti da fibrosi cistica e da malattie polmonari croniche

Nel paziente neutropenico od immunocompromesso la contaminazione deriva dall'uso di apparecchiature utilizzate per la respirazione assistita

SINDROMI CLINICHE

Infezioni della cute

Frequenti soprattutto sulla cute ustionata

Alla contaminazione dell'ustione può seguire danno vascolare localizzato, necrosi tissutale e batteriemia

Follicoliti possibili a seguito di immersioni in acque contaminate (piscine, bagni turchi, idromassaggi) o come conseguenza di acne o depilazione

Possibile contaminazione delle unghie in soggetti frequentemente esposti all'acqua

SINDROMI CLINICHE

Infezioni delle vie urinarie

Frequenti nei pazienti con catetere

Infezioni dell'orecchio

Frequenti otiti dell'orecchio esterno nei frequentatori delle piscine

Otite dell'orecchio esterno (maligna)

può presentarsi in soggetti diabetici od anziani

- compromissione dei nervi cranici e delle ossa
- richiede intervento chirurgico e terapia antibiotica
- può essere fatale

SINDROMI CLINICHE

Infezioni dell'occhio

Si sviluppa a seguito di:

- esposizione ad acqua contaminata da parte di soggetti con abrasioni corneali
- interventi chirurgici
- abrasioni corneali in portatori di lenti a contatto

Può evolvere a malattia grave

SINDROMI CLINICHE

Batteriemia ed endocardite

Batteriemia e sepsi si verificano prevalentemente in soggetti affetti da diabete, in pazienti affetti da leucemie e linfomi in trattamento con chemio o radioterapia, in pazienti immunocompromessi ed in pazienti gravemente ustionati

Può manifestarsi con lesioni della cute costituite da vescicole eritematose che diventano emorragiche, necrotiche e ulcerose (ectima gangrenoso)

Endocardite da *P.aeruginosa* può manifestarsi in soggetti che fanno uso di droghe per via endovenosa

SINDROMI CLINICHE

Meningite

Se il microorganismo viene introdotto in corso di rachicentesi

TERAPIA

- Resistente alla maggior parte degli antibiotici
- Necessaria la valutazione della sensibilità *in vitro* e l'impiego di associazioni di più farmaci (amminoglicosidi + β -lattamici)
- Utile la somministrazione di immunoglobuline

RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Resistente-costitutivo a molti antibiotici e chemioterapici

Meccanismi di resistenza possono essere dovuti a:

- 1) alterazione delle proteine che costituiscono le porine: viene ridotto il flusso di ingresso del farmaco nella cellula batterica
- 2) produzione di beta-lattamasi e aminoglicosidasi
- 3) alterazione dei bersagli specifici di alcuni farmaci
- 4) meccanismi di espulsione di farmaci penetrati all'interno della cellula batterica

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Esame colturale

Pseudomonas ha esigenze nutrizionali semplici

Cresce in comuni terreni di coltura (agar sangue) in ambiente aerobio

Identificazione

La morfologia, la grandezza, l'attività emolitica, la pigmentazione e l'odore delle colonie oltre ai tests biochimici, quali la positività all'ossidasi, rappresentano criteri di identificazione per *P. aeruginosa*

REQUISITI PER LO SVILUPPO DI UN BIOFILM

- Presenza di interfacie tra fasi fisiche differenti (solido-liquido, solido-gas, liquido-gas, liquido-liquido tra sostanze non miscibili)
- Quantità sufficiente di sostanze nutrienti
- Quantità sufficiente di acqua

OSSERVAZIONE MICROSCOPICA DEL BIOFILM

- Microscopia ottica
- Microscopia elettronica
- Microscopia confocale a scansione laser (rappresentazione tridimensionale del biofilm)

COMPOSIZIONE DEL BIOFILM

Microcolonie (aggregati di cellule batteriche che rappresentano meno di 1/3 del materiale costituente il biofilm)

Matrice di polisaccaridi extracellulari (EPS) attraversata da piccoli canali che permettono il passaggio dell'acqua in cui i batteri sono immersi

SOSTANZE COSTITUENTI LA MATRICE POLISACCARIDICA EXTRACELLULARE (EPS)

- Glucosio
- Fucosio
- Mannosio
- Galattosio
- Fruttosio
- Piruvato
- Acido mannuronico
- Complessi acido-base dell'acido glucuronico

POLISACCARIDI COSTITUENTI LA MATRICE EXTRACELLULARE

- Levani
- Polimannani
- Destrani
- Cellulosa
- Amilopectina
- Glicogeno
- Alginate

CARATTERISTICHE DELLA MATRICE EXTRACELLULARE

- Presenza di canali che permettono l'apporto di acqua e di sostanze nutritive disciolte e la rimozione di sostanze di rifiuto
- Solo le cellule situate all'esterno di una microcolonia sono adeguatamente servite da questo sistema idraulico
- Le cellule della parte centrale della microcolonia possono invece utilizzare solo le sostanze che diffondono con l'acqua

VARIAZIONI DELLE CONDIZIONI CHIMICHE NEL BIOFILM

In microcolonie di *Pseudomonas aeruginosa* la concentrazione di ossigeno varia tra la porzione superficiale e gli strati più profondi, dove le cellule sono vive ma quiescenti

RESISTENZA DEI BATTERI NEL BIOFILM

- Alle naturali difese dell'ospite: fagocitosi, Ig, complemento ecc.
- Alle sostanze antibatteriche naturali: lattoferrina e peptidi ricchi in istidina
- Agli antibiotici (500x rispetto alla forma libera dello stesso batterio)

MECCANISMI DI RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

- Matrice polisaccaridica svolge azione di barriera alla penetrazione del farmaco
- Cellule metabolicamente non attive delle microcolonie sono scarsamente sensibili
- Eterogeneità del biofilm comporta cellule batteriche in differenti fasi replicative con conseguente diversa sensibilità ai farmaci

PATOLOGIE DA BIOFILM

- Evoluzione della placca dentaria in parodontite
- Polmonite da *Pseudomonas* in pazienti FC
- Colonizzazione di endoprotesi artificiali
- Colonizzazione di cateteri temporanei
- Colonizzazione di impianti endossei
- Contaminazione di endoscopi, di lenti a contatto
- Contaminazione di condizionatori d'aria, desalinizzatori marini ecc.

FIBROSI CISTICA

- Malattia genetica autosomica recessiva
- Perdita della regolazione transmembranaria dei canali del Ca^{++} sulla membrana apicale delle cellule epiteliali e conseguente elevato contenuto salino nei fluidi di superficie
- Il sale inibisce l'attività di peptidi antimicrobici e di proteine coinvolte nel meccanismo dell'immunità

BIOFILM DA *Pseudomonas aeruginosa*

- *P. aeruginosa* è ubiquitario, patogeno solo per ospite immunocompromesso
- Microcolonie rilasciano antigeni che inducono la sintesi di anticorpi ad alto titolo
- Anticorpi si legano all'antigene ma non proteggono il soggetto
- Elevato titolo anticorpale correla con un negativo andamento clinico dell'infezione

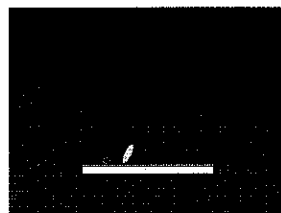
ATTIVAZIONE DI GENI IN CELLULE DESTINATE A FORMARE UN BIOFILM

- Le cellule del biofilm attivano geni che non risultano espressi in cellule libere
- Il "segnale" viene dato da molecole di lattoni acilati dell'omoserina, che ciascuna cellula produce a basso livello e che molte cellule producono in quantità elevata
- Questo meccanismo di aumentata concentrazione di fattori che inducono cambiamenti nell'attività di decine di geni viene definito "individuazione del quorum"

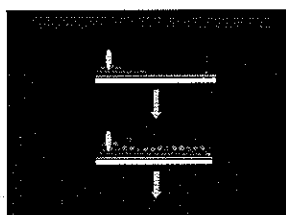
POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI (BIOFILM SU PROTESI)

- Ricoprire la protesi con sostanze capaci di neutralizzare l'adesione delle cellule al substrato
- Rivestire la protesi con sostanze chimiche capaci di inattivare i geni che regolano la sintesi della matrice polisaccaridica extracellulare del biofilm
- Inibire la sintesi di molecole che servono da "segnale" per la comunicazione intercellulare
- Inibire la produzione di tossine

BIOFILM



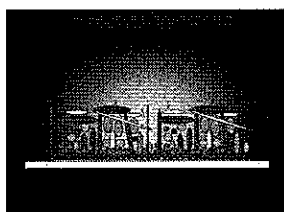
BIOFILM



BIOFILM



BIOFILM



BIOFILM



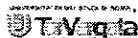
BIOFILM



BIOFILM



MLO

**NOTE**

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Ordine : Spirochetales

Famiglia

Spirochetaceae Leptospiraceae

Genere

Treponema Leptospira

Borrelia

SPIROCHETE

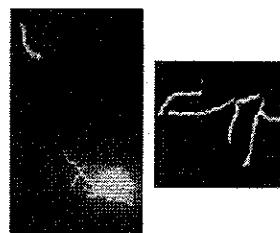
Batteri di forma allungata con corpo avvolto a spirale

Non visibili al microscopio in campo chiaro, visibili in campo scuro, a contrasto di fase e dopo colorazione con sostanze fluorescenti o impregnazione argintica

Molto labili, non sopravvivono all'essiccamento o ai disinfettanti

Parete cellulare simile a quella dei Gram- negativi ma flessibile

Esternamente alla membrana presenza di uno strato mucoso

SPIROCHETE

Osservazione al microscopio a fluorescenza

Osservazione al microscopio in campo oscuro

SPIROCHETE

Apparato locomotore (endoflagelli) costituito da uno o più fasci di fibrille (ciascuna organizzata come un flagello batterico) ancorati ad un polo della cellula ed inseriti longitudinalmente nello spazio periplasmatico

Le Leptospire hanno 1-2 filamenti assiali, i Treponemi virulenti ne hanno 3, le Borrelie ne hanno da 7 a 20

Si moltiplicano per scissione formando un setto lungo l'asse minore della cellula

Un tempo considerati anaerobi obbligati oggi si sa che possono ossidare il glucosio



Treponema osservato al microscopio elettronico. Ben evidente il fascio di endoflagelli (F) che scorre lungo il corpo batterico. Per tre di essi è chiaramente visibile la zona di ancoraggio terminale (IP) (da: Jepsen, Hougen e Birch-Andersen : Acta Path. et microbiol. Scandinav., 1968, 74, 241).

TREPONEMI

Forma molto allungata ($0,2 \times 5-15 \mu\text{m}$)

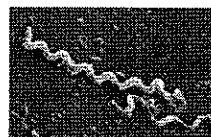
Non coltivabili in vitro

Coltivabili solo in modello sperimentale di coniglio (inoculazione intra-testicolare e successiva coltivazione del batterio, solo per poche generazioni, in colture di cellule epiteliali sempre di coniglio)

Crescono molto lentamente (tempo di duplicazione circa 30 ore)

Patogeni solo per l'uomo

TREPONEMI



TREPONEMI



TREPONEMI



TREPONEMI PATOGENI

Treponema pallidum sottospecie *pallidum*

Treponema pallidum sottospecie *endemicum*

Treponema pallidum sottospecie *pertenue*

Treponema carateum

Treponema pallidum sottospecie *pallidum*

Treponema pallidum sottospecie *pallidum* causa sifilide: diffusa in tutto il mondo a trasmissione sessuale, transplacentare e per trasfusione di sangue infetto

***Treponema pallidum* sottospecie
*endemicum***

Treponema pallidum sottospecie *endemicum* causa sifilide endemica: diffusa nei paesi tropicali per contatto diretto, non necessariamente sessuale.

***Treponema pallidum* sottospecie
*pertenue***

Treponema pallidum sottospecie *pertenue* causa forma blanda di sifilide diffusa in alcune zone tropicali con localizzazione cutanea che può evolvere in ulcere

Treponema carateum

Treponema carateum causa Mal del Pinto: diffuso in alcune zone tropicali, trasmesso per contatto interumano non necessariamente sessuale, caratterizzato da discromie cutanee

SIFILIDE

E' malattia esclusiva dell'uomo

- trasmessa per contatto sessuale diretto
- acquisita congenitamente
- contratta a seguito di trasfusione con sangue contaminato

**MECCANISMI DI PATOGENICITA' DI
*Treponema pallidum***

- Non produce tossine
- Scarsa quantità di proteine di superficie
- Scarsa attività antigenica delle proteine
- Patogeno extracellulare

**MECCANISMI DI PATOGENICITA' DI
*Treponema pallidum***

Possiede elevata capacità invasiva dovuta a:

- produzione di ialuronidasi
(facilita la penetrazione tra le giunzioni intracellulari)
- presenza attorno al batterio di fibronectina della cellula dell'ospite
(fa aumentare il legame con le cellule endoteliali e protegge il batterio dalla fagocitosi)

MECCANISMI DI PATOGENICITA' DI *Treponema pallidum*

Presenza nello strato esterno di:

glicosaminoglicano (interferisce con l'attivazione della via classica del complemento)

acido ialico (interferisce con l'attivazione della via alternativa del complemento)

MECCANISMI DI PATOGENICITA' DI *Treponema pallidum*

La distruzione dei tessuti e la comparsa delle lesioni sono dovute alla risposta immunitaria dell'ospite

Le lesioni primarie sono rappresentate dal "sifiloma" o "cancroide" che si sviluppa in corrispondenza della penetrazione del batterio

Le spirochete diffondono precocemente per via ematica ma il cancroide rappresenta la principale sede di replicazione del batterio

MECCANISMI DI PATOGENICITA' DI *Treponema pallidum*

Le lesioni sono caratterizzate da infiltrazione di leucociti polimorfonucleari e macrofagi

Le spirochete sono fagocitate dalle cellule fagocitiche che però spesso riescono a sopravvivere al loro interno in virtù della presenza dello strato mucoso che si trova nella porzione esterna del batterio

LA SIFILIDE

Malattia comparsa in Europa nel Medioevo e conosciuta come "grande ulcerazione" da distinguersi dalla "piccola ulcerazione" che era il vaiolo

Personaggi famosi morti per sifilide

Baudelaire
Casanova
Nietzsche
Manet
Schumann
Enrico VIII

Oscar Wilde
Dostoyevsky
Gauguin
Schopenhauer
Ivan il Terribile

Solo nel XVIII secolo fu riconosciuta come malattia a trasmissione sessuale. Nel 1905 August Paul von Wassermann mise a punto il test per la diagnosi di sifilide

SIFILIDE

Malattia cronica a trasmissione sessuale, differenziabile in stadi:

- Sifilide primaria
- Sifilide secondaria
- Sifilide latente
- Sifilide terziaria

SIFILIDE PRIMARIA

- Penetrazione attraverso la mucosa e soluzioni di continuo della cute
- Diffusione attraverso il circolo linfatico ed ematico
- Dopo 10-20gg comparsa di intensa risposta infiammatoria nel sito di ingresso
- Rigonfiamento dell'endotelio capillare
- Infiltrazione di plasmacellule, linfociti e monociti
- Ulcera dal fondo duro, indolore con essudato ricco di batteri (sifiloma o cancroide)
- Interessamento linfoghiandolare
- Cicatrizzazione spontanea

SIFILIDE PRIMARIA

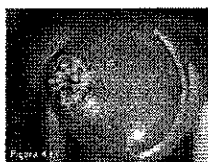


Figura 4.11 - Sifilide primaria: la lesione tipica è il chancre.

SIFILIDE PRIMARIA



Figura 4.12 - La prima lesione tipica è il chancre, che si presenta come una ulcera con un fondo duro e un alone di indurimento.

SIFILIDE PRIMARIA



Figura 4.13 - La prima lesione è il chancre, che si presenta come una ulcera con un fondo duro e un alone di indurimento.

SIFILIDE PRIMARIA



Figura 4.14 - La prima lesione è il chancre, che si presenta come una ulcera con un fondo duro e un alone di indurimento.

SIFILIDE SECONDARIA

Dopo 6-8 settimane dalla comparsa del sifiloma, si ha comparsa di una sindrome simil-influenzale con:

- malessere
- tosse produttiva
- mal di testa
- febbre
- mialgia
- anoressia
- linfadenopatia

seguita da comparsa di lesioni cutanee e mucocutanee tipo macula, papula, pustola, altamente infettivi (rash) che possono comparire anche nei palmi delle mani e sulle piante dei piedi

SIFILIDE SECONDARIA



Figura 4.15 - La seconda lesione tipica è il rash, che si presenta come una eruzione cutanea con macule e papule.

SIFILIDE SECONDARIA

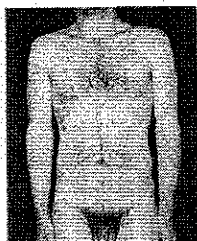


FIGURA 41. Eruzione cutanea della sifilide secondaria. Si noti il tipo di lesioni (macchie) e la loro distribuzione (torace, arti).

SIFILIDE SECONDARIA



SIFILIDE LATENTE

Inizia dopo 2-3 settimane dall'inizio dello stadio secondario e può rimanere latente per anni

I batteri si sviluppano in siti ectopici ed il sistema immunitario cerca di distruggerli

SIFILIDE TERZIARIA

Si sviluppa in circa 1/3 dei pazienti non trattati.

Il paziente non è più infettivo ma presenta i danni della risposta immunitaria

FORME MAGGIORI DI SIFILIDE TERZIARIA

- Sifilide benigna tardiva o "gomma"
- Sifilide cardiovascolare
- Neurosifilide
- Sifilide meningovascolare

SIFILIDE BENIGNA TARDIVA O GOMMA

Nel 15% dei pazienti non trattati

"Gomme" = lesioni granulomatose della pelle, cartilagine o ossa

Compare 1-10 anni dopo la sifilide primaria

SIFILIDE CARDIOVASCOLARE

Nei 10% dei pazienti non trattati

Sostituzione del tessuto elastico dell'aorta con tessuto fibroso

Aneurisma dell'aorta

Ostruzione delle coronarie

Compare circa 10 anni dopo la sifilide primaria

NEUROSIFILIDE

Si manifesta nell'8% dei pazienti non trattati

Consiste nel danneggiamento del parenchima cerebrale e della sua vascolarizzazione

Determina:

Tabes dorsale

Paresi generalizzata

NEUROSIFILIDE

Tabes dorsale

sclerotizzazione delle radici spinali posteriori e dei nervi periferici con:

- perdita dell'orientamento
- perdita della sensibilità motoria
- dolori acuti e lancinanti
- atrofia muscolare
- atrofia del nervo ottico (cecità)
- impotenza
- disturbi vescicali

NEUROSIFILIDE

Paresi generalizzata

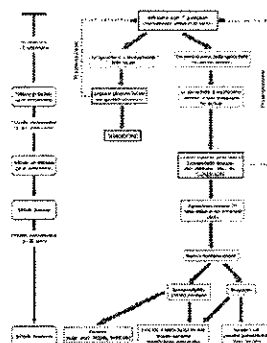
- debolezza muscolare
- demenza
- paralisi
- disturbi nell'articolazione della parola
- delirio di grandezza "insania sifilitica"

SIFILIDE MENINGOVASCOLARE

Danno alla vascolarizzazione meningea

Studi recenti hanno evidenziato che individui affetti contemporaneamente da sifilide e da HIV sviluppano neurosifilide entro 6 mesi dalla comparsa del sifiloma primario

PATOGENESI DELLA SIFILIDE



CONTAGIOSITA' DELLE SIFILIDE

Non è una patologia molto contagiosa: il rischio di contrarre la malattia dopo un solo contatto sessuale è valutato essere attorno al 30%

La contagiosità tuttavia è in funzione dello stadio della malattia

TRASMISSIONE TRANSPLACENTARE

Rischio di trasmissione dipende dallo stadio dell'infezione della madre

Infezione primaria nella madre	=	100% di rischio di infezione per il feto
Infezione secondaria	=	90% di rischio
Malattia allo stadio latente iniziale	=	30% di rischio
Stadio latente tardivo e terziario	=	non comportano rischi per il feto

TRASMISSIONE CONGENITA

La trasmissione congenita può avvenire poco dopo l'infezione materna poiché la batteriemia è molto precoce.

Una donna con malattia non trattata può trasmettere l'infezione al feto per almeno otto anni

Trascorso questo tempo la malattia può rimanere attiva ma si ritiene che la batteriemia non sia più presente

SIFILIDE CONGENITA

T. pallidum può essere trasmesso dalla madre al feto per via transplacentare

Le infezioni in utero possono causare malattia fetale grave che determina:

- morte del feto
- malformazioni gravi
- infezioni latenti

SIFILIDE CONGENITA

Alla nascita la maggior parte dei neonati non presenta segni clinici di malattia

In seguito compare:

- rinite con sangue e muco (altamente infettivi)
- "rash" cutaneo anche sul palmo della mano e sulla pianta del piede

Se non trattati il 25% dei neonati muore durante il primo anno di vita.

SIFILIDE CONGENITA

Tra i sopravvissuti alcuni sviluppano neurosifilide e il 40% presenta segni permanenti di sifilide:

- incisivi a forma di cacciavite
- denti di Moon (primi molari con cuspidi soprannumerarie)
- cheratite (infiammazione del parenchima corneale)
- tibia a sciabola
- naso a sella
- ispessimento unilaterale della clavicola

SIFILIDE CONGENITA



Figure 4.17 - Lesiões congénitas e no corpo da face.

Treponema pallidum sottospecie *endemicum*

E' agente eziologico della sifilide endemica o bejel

Diffusa prevalentemente in Egitto, Medio Oriente e Australia

Si trasmette attraverso abrasioni soprattutto della mucosa orale con utensili da cucina o l'utilizzo promiscuo di oggetti contaminati

Sifilide endemica - bejel

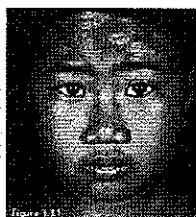


Figure 3.11 - Sifilide endemica (bejel) - lesão congénita, localizada no nariz. É transmitida através da saliva contaminada e do uso de utensílios contaminados.

Sifilide endemica - bejel



Figure 3.12 - Sifilide endemica (bejel) - lesão congénita, localizada no nariz. É transmitida através da saliva contaminada e do uso de utensílios contaminados.

Treponema pallidum sottospecie *pertenue*

E' agente eziologico della frambesia detta anche vaiolo dei tropici

Diffuso prevalentemente in Africa, India, America Meridionale, Indonesia ed Isole del Pacifico.

Simile alla sifilide si trasmette per contatto (non sessuale) o attraverso il morso di insetti

Frambesia

Dopo 3-4 settimane nel sito di penetrazione compare una papula circondata da eritema

La papula si ulcera, si forma una crosta e poi cicatrizza (3-6 mesi)

Successivamente il paziente sviluppa lesioni secondarie papilomatose deturpanti (simili a pomi) diffuse in tutto il corpo (anche palmo della mano e pianta del piede) che vanno incontro a rottura e ad ulcerazione

Frambesia



FIGURA 41-5. Lesione della mucosa orale, caratterizzata dalla presenza di un'ulcera a sfondamento duro. La lesione è causata da un'infezione da frambesia, che può essere causata da un'infezione da frambesia o da un'infezione da frambesia.

Frambesia



Figura 5.1.1. Lesione orale dovuta all'azione del *T. pallidum*.

Frambesia



Figura 5.1.2. Manifestazioni facciali della frambesia in un paziente di Centro Africa.

Frambesia



Figura 5.1.3. Lesione orale dovuta all'azione del *T. pallidum*.

Treponema carateum

- E' agente eziologico della Pinta o Mal del Pinto
- Diffusa in America centrale e Meridionale
- Si diffonde per contatto diretto con le lesioni infette
- Si manifesta sotto forma di papula che lascia la pelle depigmentata
- E' malattia a decorso molto lungo

Treponema carateum

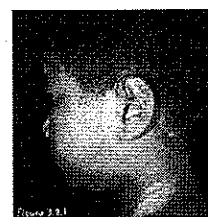


Figura 5.1.4. Lesione orale dovuta all'azione del *T. pallidum*.

Treponema carateum

[illegible]

DIAGNOSI MICROSCOPICA DI SIFILIDE

- Batteri non osservabili al microscopio a luce trasmessa
- Osservabili in campo oscuro
- I treponemi non possono essere coltivati in laboratorio
- Coltivabili in modello animale (inoculazione intra-testicolare nel coniglio e successiva coltivazione in cellule epiteliali sempre di coniglio solo per poche duplicazioni)
- Evidenziabili mediante marcatura con anticorpi fluoresceinati
- Esame istologico su campioni colorati con sali d'argento

DIAGNOSI MICROSCOPICA DI SIFILIDE

FIGURE 4) S. T. policies in use in the UK and elsewhere in Europe. (See Peters W, Editor, 1994. A role for a specialist nursing and psychology unit, London, 1993. Wiley.

APTENE DI WASSERMANN O CARDIOLIPINA

Antigene non treponemico di natura lipidica. ritrovato associato al soma batterico nelle preparazioni di laboratorio (deriva infatti dal coniglio del quale il treponema viene propagato)

La cardiolipina è formata da 3 molecole di glicerolo unite da 2 radicali fosforici ed esterificate con 4 molecole di acidi grassi insaturi a 18 atomi di carbonio

**APTENE DI WASSERMANN O
CARDIOLIPINA**

Presente in vari organi animali tra cui il miocardio ed in particolare nei mitocondri alterati per vari processi morbosi

Gli anticorpi che si sviluppano a seguito dell'infezione luetica potrebbero essere una risposta nei confronti della cardiolipina che viene liberata dagli organi che nell'ospite sono stati danneggiati dalla presenza del treponema

DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

Test non specifici per i Treponemi

Rilevano gli anticorpi IgM e IgG (anticorpi reaginici) che riconoscono l'antigene cardiolipina (antigene lipoideo) rilasciato dalle cellule danneggiate nelle fasi precoci dell'infezione e presenti anche sulla superficie delle cellule dei treponemi

- VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory)
- RPR (test plasmático rápido reagínico)

Entrambi i test misurano la flocculazione dell'antigene cardiolipina nel siero del paziente

Tutti i sieri positivi vengono ulteriormente testati nei confronti di antigeni treponemici

DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

Test specifici per i Treponemi

Rilevano anticorpi contro antigeni specifici del *Treponema*

- **FTA-ABS** (fluorescent treponemal antibody-adsorption test)
- **TPHA** (*Treponema pallidum* haemoagglutination)
- **TPI** (*Treponema pallidum* immobilization)

DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

Test specifici per i Treponemi

FTA-ABS test di immunofluorescenza indiretta dove l'antigene è costituito da una sospensione di treponemi uccisi che si mettono a contatto con il siero del paziente in esame e successivamente si aggiunge un secondo anticorpo anti-immunoglobuline umane coniugato con fluorescina

DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

Test specifici per i Treponemi

TPHA - reazione di emoagglutinazione passiva nella quale l'antigene è costituito da globuli rossi alla cui superficie sono adsorbiti antigeni *treponemici*

DIAGNOSTICA SIEROLOGICA

Test specifici per i Treponemi

TPI - impiega come antigene una sospensione di treponemi mantenuti vitali in apposito terreno che viene messa a contatto con il siero del paziente in esame che, in presenza di complemento, immobilizza i treponemi. La valutazione viene fatta al microscopio in campo oscuro valutando la percentuale di treponemi immobilizzati rispetto a siero di controllo.

BORRELIE

- Le sole Spirochete visibili al microscopio
- Mobili (7-20 flagelli periplasmatici)
- Bacilli Gram-negativi
- Corpo avvolto a spirale molto lassa
- Difficilmente coltivabili (microaerofili)
- Parassiti di alcuni artropodi
- Possono causare patologia nell'uomo

BORRELIE

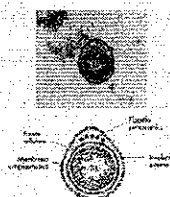


FIGURA 41-7. *Centromyces* e schema di sezione trasversale di *Borrelia burgdorferi* in sezione trasversale. *Borrelia* di tipo I sono prodotte in gran numero e si muovono dalle cellule infettate (macrofagi) del vettore per infettare l'ospite. È circondata da un alone di materiale citoplasmico. Il loro principale modo di movimento è attraverso i filamenti periplasmici. In *B. burgdorferi*, che sono ancorati ad un anello del batterio e quindi hanno un movimento più limitato. (Da Steere *et al.*, *The expanding biology of Lyme disease*, *N. Engl. J. Med.* 326: 175-178, 1992.)

PATOLOGIE DA BORRELIE

FEBBRE RICORRENTE (forma acuta):
Febbre ricorrente epidemica (pidocchio)
Febbre ricorrente endemica (zecche a guscio molle)

MALATTIA DI LYME (forma cronica)
(zecche a guscio duro)

PATOGENESI

Non producono tossine

Diffondono attraverso il circolo ematico

Sviluppano una attiva risposta IgM che elimina rapidamente la borrelie dal circolo

Borrelie presenti negli organi interni vanno incontro a riarrangiamento genico che determina nuova antigenicità

FEBBRE RICORRENTE EPIDEMICA

E' portata da pidocchi

Il pidocchio non presenta infezione disseminata, si infetta pungendo una persona malata e ne infetta un'altra pungendola a sua volta

FEBBRE RICORRENTE ENDEMICA

E' portata dalle zecche a guscio molle

La zecca presenta infezione disseminata e contamina l'uomo mediante la saliva e le feci.

FEBBRE RICORRENTE ENDEMICA



FIGURA 41-10. Borrelia presenti nel sangue di paziente con febbre ricorrente endemica (infezione di Gamsel)

MALATTIA DI LYME

E' portata dalle zecche a guscio duro

La zecca ha il suo principale serbatoio nel topo a zampe bianche, dove la borrelia diventa infettiva. La zecca contamina l'uomo mediante la saliva.

ZECCA VETTORE DELLA BORRELIA



Le tre forme di sviluppo della zecca

MALATTIA DI LYME

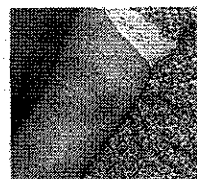


FIGURA 41-11. Borrelia burgdorferi ingrandito un centinaio di volte.

MALATTIA DI LYME



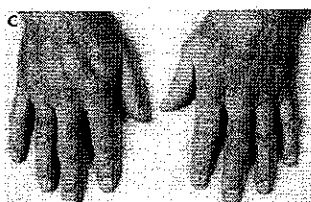
Lesione cutanea di borreliosi di Lyme

MALATTIA DI LYME



Artrite monolaterale del ginocchio: sintomo di infezione disseminata

MALATTIA DI LYME



Acrodermatite cronica delle mani: colorito blaugastro della cute sintomo di infezione persistente

LEPTOSPIRA

Difficilmente visibili al microscopio

Aerobi obbligati

Mobili (2 flagelli periplasmatici ancorati ad una estremità del batterio)

Corpo avvolto a spirale molto stretta e a sua volta ripiegato

Possono essere coltivate *in vitro* in terreno arricchito di siero di coniglio o BSA

LEPTOSPIRA



LEPTOSPIRA



LEPTOSPIRA



FIGURA 41-25. Leptospira interrogans sierotipo Canicola, morfologia e colorazione con TGA. L'aspetto del microorganismo è quello di una bacchetta sottilissima, con una curva a "C" o a "J".

PATOGENESI DELLA LEPTOSIROSIS

Causa malattia simil-influenzale o malattia sistemica grave a seconda:

- Carica infettante
- Difese immunitarie dell'ospite
- Virulenza del ceppo infettante

Possono attraversare la cute anche integra (è sufficiente un'abrasione)

Diffondono per via ematica

Infettano roditori (ratti), cani, animali da fattoria causando infezione asintomatica: si localizzano a livello dei tubuli renali e sono eliminate con le urine

Sopravvivono per circa 6 settimane in fiumi, torrenti, acque stagnanti, terreni irrigati

SINDRONI CLINICHE DI LEPTOSIROSIS

Spesso asintomatica

1-2 settimane di incubazione

Sindrome simil-influenzale

Batteriemia e presenza nel liquido cefalo-rachidiano

Risoluzione dell'infezione oppure:

- Meningite asettica
- "rash"
- Collasso vascolare
- Emorragia
- Insufficienza renale ed epatica (ittero)

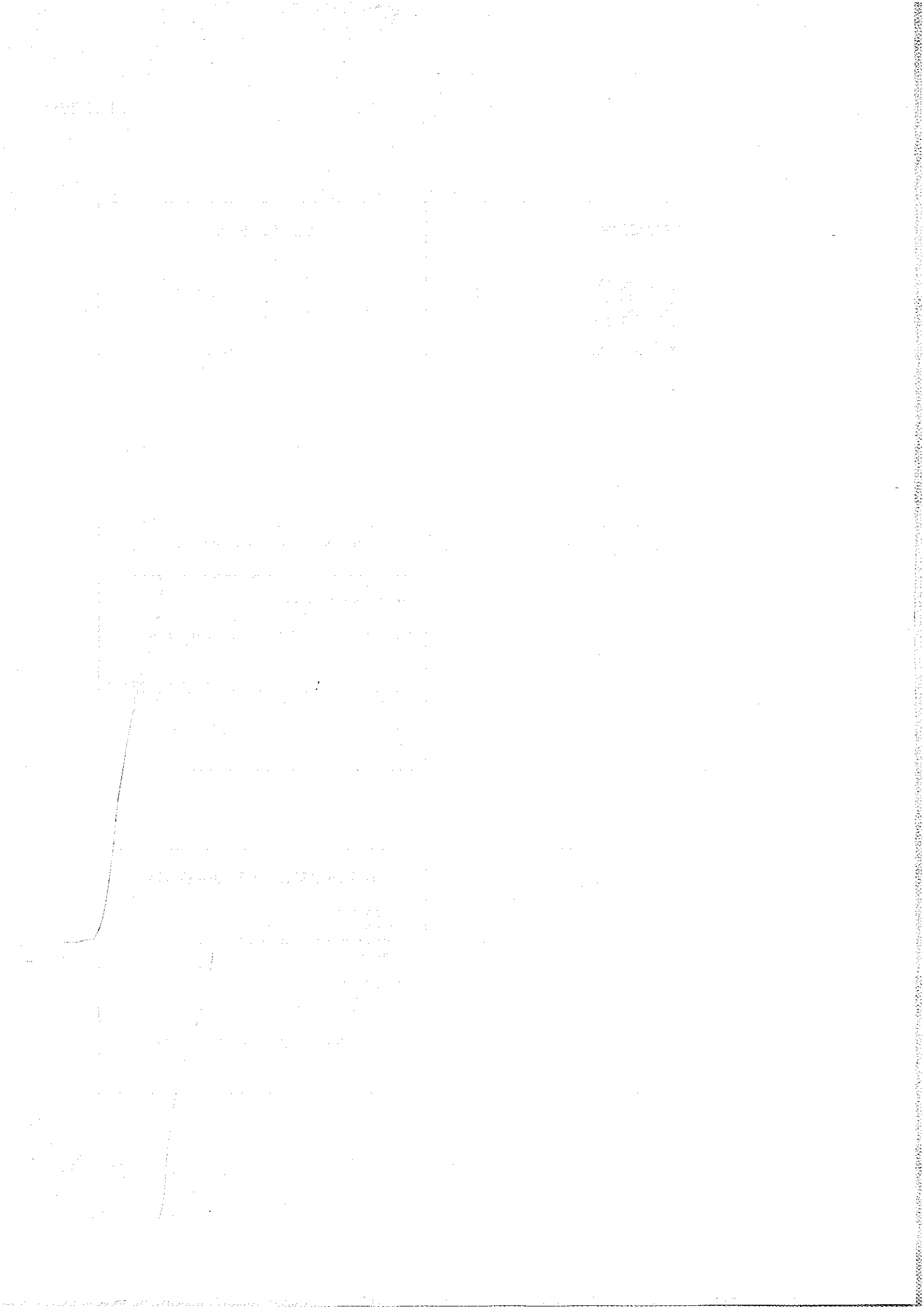
DIAGNOSI DI LEPTOSIROSIS

Esame microscopico

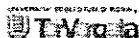
- Difficile per le piccole dimensioni
- Evidenziabile solo previa colorazione
- Immunofluorescenza

Esame culturale

- In terreni speciali
- Crescita lenta
- Incubazione a 28-30°C (anche 4 mesi)
- Ricerca nel sangue, liquor e urine (previa concentrazione)



M21

**NOTE**

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

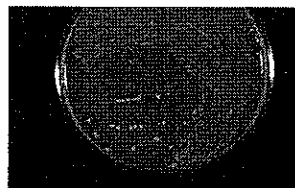
E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

EMOFILI

- Isolato da Pfeiffer nel 1892 (bacillo di Pfeiffer)
- Bacilli di piccole dimensioni ($0,2 \times 0,3-2\mu\text{m}$)
- Pleomorfi (forme coccobacillari, bacillari, filamentose)
- Gram-negativi
- Asporigeni
- Provvisti di capsula
- Sprovisti di motilità
- Aerobi o anaerobi facoltativi
- Presenti sulle membrane mucose dell'uomo e di varie specie animali

EMOFILI

Colorazione di Gram di *H. influenzae*

EMOFILI

Colonie di *H. influenzae* tipo b su agar cioccolato

**CARATTERISTICHE CULTURALI
DEGLI EMOFILI**

Richiedono terreni arricchiti da uno o da entrambi i seguenti fattori:

Fattore X = (gruppo eme) coenzima termolabile trasportatore di idrogeno e di elettroni presente anche nell'emoglobina (necessario per la sintesi di enzimi quali: citocromi, citocromo-ossidasi, catalasi, perossidasi)

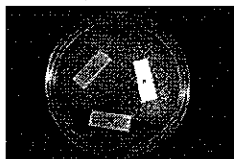
Fattore V = (NAD o NADP) coenzima tremolabile trasportatore di idrogeno e di elettroni (utilizzato dalle deidrogenasi nei processi bioenergetici)

Il sangue contiene entrambi questi fattori ma deve essere leggermente riscaldato (agar-cioccolato) per rilasciarli e per inattivare gli inibitori del fattore V.

**CARATTERI DIFFERENZIALI DEGLI
EMOFILI**

	Fattore X	Fattore V	emolisi
<i>H. influenzae</i>	+	+	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	+	-
<i>H. ducreyi</i>	+	-	+
<i>H. aegyptius</i>	+	+	-
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+

IDENTIFICAZIONE DI *H. parainfluenzae*



Strisce impregnate del fattore X, fattore V e di entrambi.

H. parainfluenzae non cresce dove è presente il fattore X; il microrganismo infatti necessita solo del fattore V per la sua crescita.

FATTORI DI VIRULENZA DI *H. INFLUENZAE*

- Capsula
- Lipooligosaccaridi
- Antigeni proteici
- Pili
- Proteasi per le IgA

Capsula

Costituita da un polisaccaride (S.S.S.= soluble specific substance) solubile nelle piastre di coltura o nei liquidi organici degli individui infetti

Responsabile dell'attività antifagocitaria

Gli isolati da materiale patologico sono provvisti di capsula e formano colonie lisce (colonie S)

In coltura possono perdere la capsula e formare colonie rugose (colonie R)

H. influenzae presenti nella normale flora microbica delle prime vie aeree sono privi di capsula

Lipooligosaccaride

La parete contiene un lipopolisaccaride (LPS-endotossina) chiamato lipooligosaccaride (LOS)

LOS, danneggiando l'attività delle ciglia, permettono la traslocazione dei batteri attraverso le cellule dell'epitelio respiratorio nel circolo sanguigno

LOS aumenta la permeabilità della barriera emato-encefalica

Antigeni proteici

Tutti i tipi di *H. influenzae* presentano due antigeni proteici denominati M e P localizzati sulla superficie della membrana esterna.

Pili

Favoriscono l'adesione alle cellule epiteliali

Nella malattia sistemica la cellula batterica perde i pili

Proteasi per le IgA

Produce proteasi IgA1-specifiche che facilitano la colonizzazione delle mucose

SIEROTIPI

- In base al polisaccaride capsulare (M.W>150.000) sono identificati 6 sierotipi antigenici (dalla a alla f) più un gruppo di stipti non tipizzabili (NT) in quanto sprovvisti di capsula
- La maggior parte delle malattie sistemiche dell'infanzia, prima dell'introduzione della vaccinazione, erano dovute ad emofili con capsula di tipo "b"
- La capsula di tipo b è la sola che contiene uno zucchero pentoso: poliribosio-ribitolo-fosfato (PRP).

BIOTIPI

La specie *H.influenzae* è suddivisa in 9 biotipi (dal I all'VIII e *aegyptius*) sulla base di tre reazioni biochimiche:

1. produzione di indolo
2. attività ureasica
3. attività ornitin-decarbossilasica.

Il biotipo *aegyptius* ed *H.influenzae* di biotipo III sono identici sotto il profilo biochimico ma causano patologie diverse, presentano diversa capacità di crescita *in vitro* e diverso profilo proteico della membrana esterna

PATOGENESI di *H.influenzae*

- Viene trasmesso attraverso la via respiratoria
- Aderisce alla mucosa nasale attraverso i pili e forse attraverso le proteine della membrana esterna
- Passa attraverso le cellule epiteliali all'endotelio ed entra in circolo
- Se ha una capsula di tipo "b" dissemina
- Rilascia nell'ambiente esterno circa la metà del materiale capsulare che sintetizza, al quale si legano gli anticorpi anti-PRP

PATOGENESI di *H.influenzae*

- Nei primi 5 mesi di vita il neonato è protetto dagli anticorpi materni ma la protezione non è assoluta e la meningite può comparire a partire dai 2 mesi di età.
- Quando diminuisce il titolo anticorpale materno i bambini diventano suscettibili all'infezione e rimangono tali fino a quando non sintetizzano propri anticorpi anti-PRP

PATOGENESI

Ceppi acapsulati (non tipizzabili = NT) di *H.influenzae* sono patogeni opportunisti e possono causare nel bambino:

Otitis medie

sinusiti

bronchiti cronica

congiuntiviti

Raramente causano malattia disseminata

Ceppi capsulati di *H.influenzae* (soprattutto il sierotipo b) sono poco frequenti nelle vie respiratorie superiori e causano nel bambino:

meningite

epiglottite

bronchiolite

polmonite

MENINGITE

Non differenziabile clinicamente da altre meningiti di origine batterica (*E.coli*, Streptococchi di gruppo B e *Neisserie*)

Di solito preceduta da infezione respiratoria o da otite media (1-3 gg)

Il microrganismo diffonde dal nasofaringe o dall'orecchio medio e attraverso il sangue raggiunge il sistema nervoso centrale a livello del plesso corioideo altamente vascolarizzato.

Nello spazio subaracnoideo i microrganismi si moltiplicano rapidamente, in quanto isolati dal sistema immunitario

MENINGITE

Può manifestarsi in ragazzi e adulti che abbiano subito un trauma cranico o che siano affetti da otite media cronica; in questi soggetti la diffusione dell'infezione può avvenire direttamente senza che ci sia batteriemia
Mortalità inferiore al 10%

Il rischio di meningite è massimo nei pazienti che

- non possiedono anticorpi anti-PRP,
- presentano deplezione di fattori del complemento
- hanno subito splenectomia

CELLULITE

Inizia come infezione della mucosa buccale e diffonde alla faccia e al collo, dove causa gonfiore, macchie rosso-bluestre sulle guance e nella regione periorbitale e febbre.

Diagnosi differenziale da erisipela (Streptococchi)

La diffusione dai tessuti al sangue può causare sepsi e morte

Incidenza notevolmente ridotta dall'introduzione del vaccino

EPIGLOTTITE

Si manifesta con mal di gola, febbre, raucedine e forte tosse seguite da gonfiore ed indurimento della glottide che può progredire verso la completa ostruzione delle vie respiratorie.

Può avere esito fatale

Incidenza notevolmente ridotta dall'introduzione del vaccino

OTITE SINUSITE E MALATTIA DEL TRATTO RESPIRATORIO INFERIORE

Ceppi acapsulati di *H.influenzae* opportunisti possono essere causa di otite e sinusite acuta e cronica.

Infezioni dell'orecchio e dei seni sono principalmente malattie pediatriche ma possono presentarsi anche nell'adulto

La polmonite primaria è poco comune in bambini ed adulti con normali difese immunitarie

EPIDEMIOLOGIA

Il 50-80% degli adulti è portatore di *H.influenzae* non tipizzabile nelle alte vie respiratorie ma solo il 2-4% è portatore di *H.influenzae* di tipo b.

Il 60-90% dei bambini è portatore *H. influenzae* e il 5% è portatore di *H.influenzae* di tipo b. Il 60% dei bambini ospedalizzati sono portatori di *H.influenzae* di tipo b.

H.parainfluenzae costituisce il 10% della flora batterica nella saliva ed è presente anche nella placca dentale e nella malattie periodontali.

EPIDEMIOLOGIA

Specie di *Haemophilus* possono essere presenti anche nel tratto gastro-enterico e genito-urinario

Epidemiologia drasticamente cambiata nell'ultima decade

La malattia causata dai sierotipi a ed f è attualmente più diffusa rispetto a quella da sierotipo b

EPIDEMIOLOGIA

Bambini di età inferiore ai 18 mesi (fascia di età a più alto rischio di infezione) vaccinati per *H. influenzae* di tipo b non risultavano protetti in virtù del naturale ritardo nella maturazione della risposta immunitaria agli antigeni polisaccaridici

L'introduzione di vaccini contenenti gli antigeni PRP coniugati a proteine "carrier" ha ridotto del 95% l'incidenza della malattia sistemica nei bambini di età inferiore a 5 anni.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Scoperto da Ducrey nel 1889

Agente eziologico dell'ulcera molle (cancroide) localizzata sulla mucosa degli organi genitali

Malattia venerea caratterizzata da una papula molle con base eritematosa che compare 5-7 giorni dopo il contatto. Successiva comparsa di un'ulcera dolente con adenopatia inguinale spesso suppurativa

HAEMOPHILUS DUCREYI

- Principalmente diffusa in Asia e Africa, scarsamente in Europa
- Diagnosi mediante isolamento colturale
- Diagnosi differenziale con sifilide, *Herpes simplex* tipo 2 e linfogranuloma venereo
- Terapia antibiotica o sulfamidica

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS

Chiamato in passato bacillo di Koch-Weeks

Agente eziologico di congiuntivite purulenta

Un ceppo è agente eziologico della febbre purpurea brasiliana

Malattia pediatrica fulminante, con iniziale congiuntivite seguita da:

- febbre alta
- vomito
- dolori addominali
- porpora emorragica (24 ore dall'inizio della sintomatologia)
- elevata mortalità

TERAPIA

- Le infezioni gravi (meningite, epiglottite) vengono trattate con ampicillina o cefalosporine per via parenterale (identificati ceppi produttori di β -lattamasi a codificazione plasmidica)
- Infezioni meno gravi (sinusiti, otiti) vengono trattate con ampicillina
- Utile la somministrazione di immunoglobuline iperimmuni contro *H. influenzae* di tipo b in bambini a rischio.

DIAGNOSI

La meningite viene diagnosticata su campioni di sangue, in cui si cerca materiale capsulare, e su liquor

La diagnosi delle affezioni del tratto respiratorio viene eseguita su tamponi nasofaringei

Per la diagnosi di epiglottite, cellulite e polmonite devono essere allestite emocolture

Per la diagnosi di infezione delle vie respiratorie si aggiunge bacitracina per inibire la crescita di altri microrganismi contaminanti, provenienti dalle vie respiratorie

DIAGNOSI

Per la diagnosi di cancroide si esegue tampone in corrispondenza della base o del margine dell'ulcera.

Le colture vengono allestite su terreni agar-cioccolato preparati con sangue di cavallo defibrinato

PROFILASSI

Nella chemioprophilassi antibiotica in bambini di età inferiore ai 2 anni, che vivono in ambiente con documentata malattia sistemica, viene utilizzata la rifampicina

Sono disponibili tre vaccini contro *H. influenzae* di tipo b

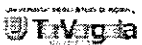
1. **Vaccino PRP-D** in cui il materiale capsulare PRP è coniugato al tossoide difterico
2. **Vaccino HbOC** in cui il materiale capsulare PRP è coniugato ad un frammento non tossico della tossina difterica
3. **Vaccino PRP-OMP** in cui il materiale capsulare PRP è coniugato ad una proteina di membrana esterna di *Neisseria meningitidis*

PROFILASSI

Il vaccino PRP-D può essere somministrato solo a bambini di almeno 15 mesi di età

I vaccini HbOC e PRP-OMP dovrebbero essere somministrati a 2, 4 e 6 mesi di età.

M 22

 **Università del Piemonte Orientale**

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

Torna alla prima pagina 



Enterobacteriaceae

Torna alla prima pagina 

ENTEROBACTERIACAE
30 generi
120 specie
8 gruppi enterici in base a:

Omologia genetica del DNA
Proprietà biochimiche
Proprietà sierologiche
Batteriofagi specifici
Sensibilità agli antibiotici
Resistenza ai sali biliari
Presenza di capsula

Torna alla prima pagina 

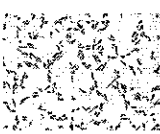
Key Words

Opportunistic diseases Diarrhea/Dysentery Urinary tract infections Opportunistic infections Lactose positive/negative Enteropathogenic <i>E. coli</i> Enterotoxigenic <i>E. coli</i> Heat stable toxin Heat labile toxin Enteroinvasive <i>E. coli</i> Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> Vero toxin (Shiga-like) Hemolysin pili	<i>Shigella</i> Bacillary dysentery Shiga toxin <i>Salmonella enteritidis</i> salmonellosis <i>Salmonella cholerae-suis</i> <i>Salmonella typhi</i> Typhoid Vi <i>Vibrio cholerae</i> Cholera toxin <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Campylobacter jejuni</i>
---	--

Torna alla prima pagina 

ENTEROBACTERIACEAE

Dimensioni: 0,3-1 x 6 micron
Bacilli Gram -
Immobili o mobili per flagelli peritrichi
Asporigeni
Aerobi/anaerobi facoltativi
Riducono i nitrati a nitriti
Catalasi +
Ossidasi -



Lattosio { + (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *C*)
 - (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*)

Alcune specie sono capsulate (*Klebsiella*)

Torna alla prima pagina 

Enterobacteriaceae

- gram negative facultative anaerobic rods
- oxidase negative (no cytochrome oxidase)

Torna alla prima pagina 

Enterobacteriaceae
importanti da un
punto di vista medico

<i>Citrobacter</i> species	<i>Providencia</i> species
<i>Enterobacter</i> species	<i>Salmonella</i> species
<i>Escherichia</i> species	<i>Serratia</i> species
<i>Klebsiella</i> species	<i>Shigella</i> species
<i>Morganella</i> species	<i>Yersinia</i> species

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

Torna alla prima pagina

**Struttura antigenica delle
Enterobacteriaceae**

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

Torna alla prima pagina

**Fattori di virulenza
comuni, associati
alle
Enterobacteriaceae**

Endotossina
Capssula
Variazione di fase antigenica
Sequestro di fattori di crescita
Resistenza all'uccisione mediata dal siero
Resistenza antimicrobica

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

Torna alla prima pagina

**Siti di infezione da
parte dei più comuni
membri delle
Enterobacteriaceae
posti in ordine di
prevalenza**

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

Torna alla prima pagina

**Incidenza di
Enterobacteriaceae
associati a batteriemia**

Species	Incidence (%)
<i>Escherichia</i>	40%
<i>Klebsiella</i>	22%
<i>Enterobacter</i>	20%
<i>Providencia</i>	6%
<i>Serratia</i>	4%
<i>Citrobacter</i>	2%
<i>Shigella</i>	2%

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

Torna alla prima pagina

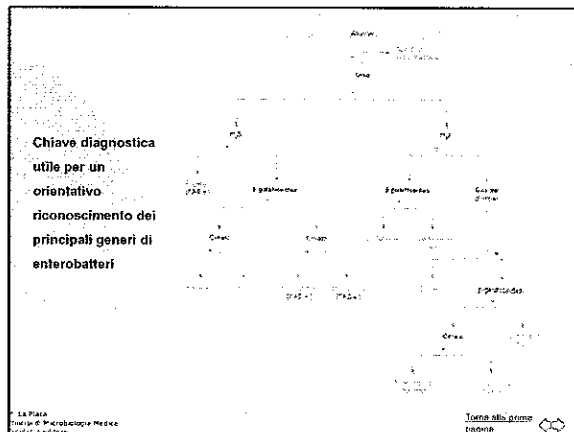
**Opportunistic diseases
-Enterobacteriaceae**

- septicemia,
- pneumonia,
- meningitis
- urinary tract infections

Citrobacter
Enterobacter
Escherichia
Hafnia
Morganella
Providencia
Serratia

A.F.F. Munari, A.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.F. Miller
Microbiologia
Capitolo 22

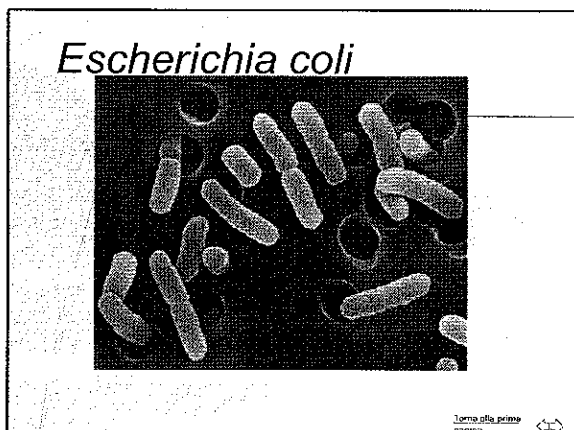
Torna alla prima pagina



Enterobacteriaceae

- gastrointestinal diseases
 - *Escherichia coli*
 - *Salmonella*
 - *Shigella*
 - *Yersinia enterocolitica*

Torna alla prima pagina



Specifici fattori
di virulenza
associati ad
E. coli

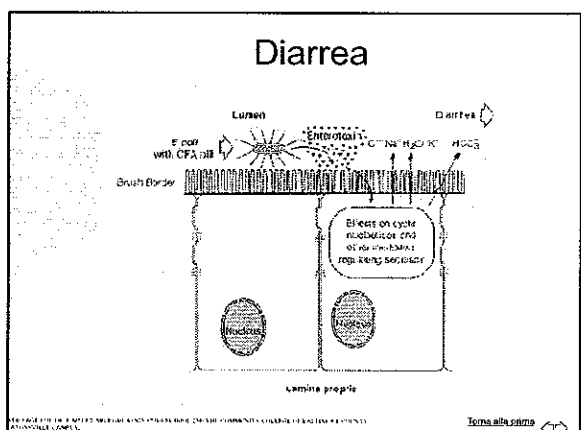
ADESINE	ESOTOSSINE
AF tipo I	Stx, ETEC
CFI, CFAE	ETEC
Fimbriae GWPQ	SLC, SLT-II
Stx	Tossina enterica prodotta
Intimina	Stabile al calore
Ph I	HLA
AFI, AFII	
Adesina Dr	

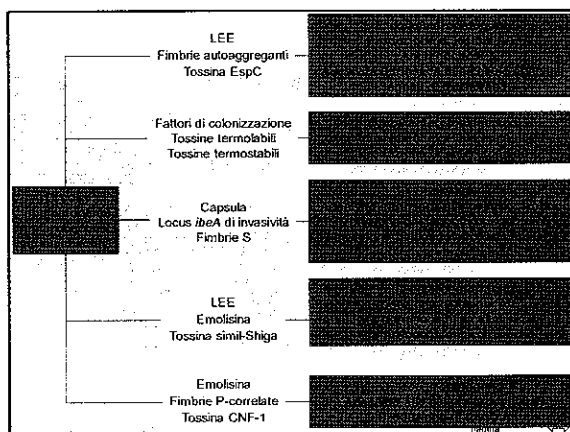
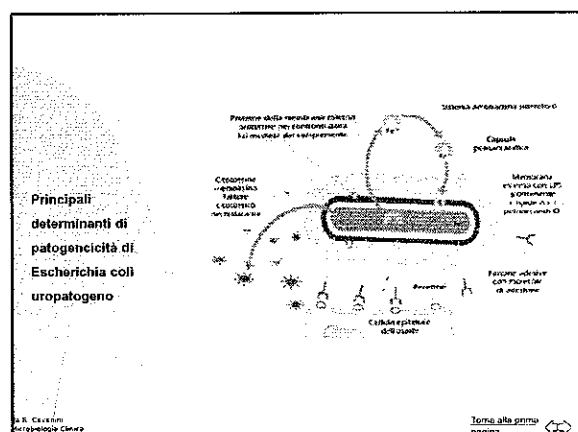
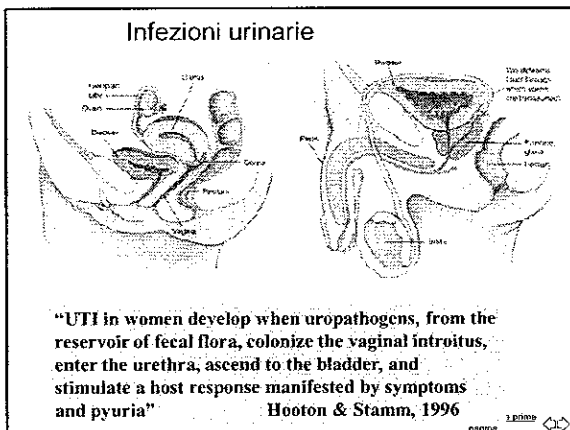
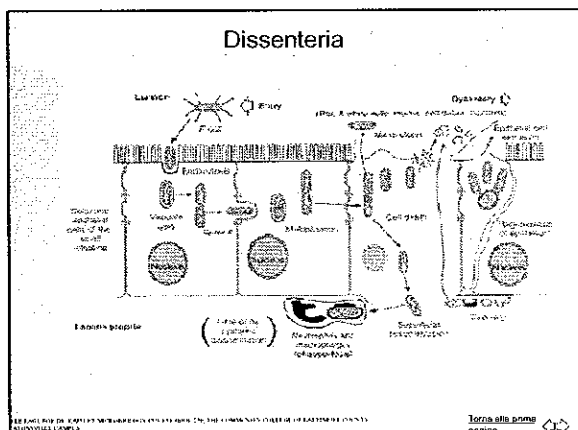
Torna alla prima pagina

Determinanti di virulenza di *E. coli* patogeno

Adesine CFAI/CFII Fimbria tipo I Fimbria P Fimbria S Intimina (adesina non fimbriale)	Invasine Emolisine Siderofori e sistemi di captazione del sideroforo Invasine simil-Shigella per invasione intracellulare e diffusione	Motilità/chemiotassi Flagelli
Tossine Tossina LT Tossina ST Tossina simil-Shiga Citotossine Endotossina LPS	Strutture antifagocitarie di superficie Capsule Antigeni K LPS	Difese contro le proprietà battericide del siero LPS Antigeni K
Difese contro la risposta immune Capsula Antigeni K LPS Variazione antigenica	Attributi genetici Scambio genico per trasduzione e coniugazione Plasmidi trasmissibili Fattori R e plasmidi di antibiotico-resistenza Tossine e altri plasmidi di virulenza	

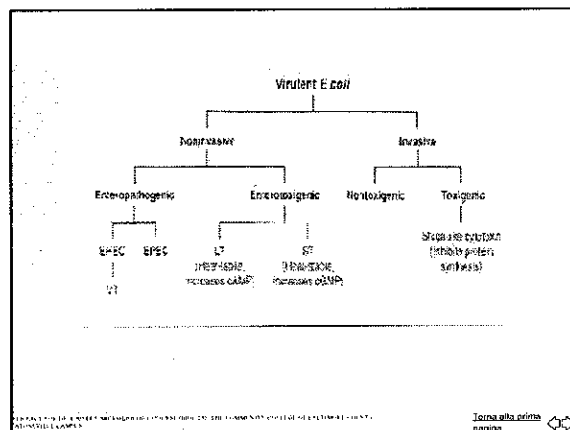
Torna alla prima pagina





INTRODUZIONE	ASIMPTOMA	PATOGENO
E. coli ENTEROCOLITICHE (EPEC)		
Intestino tenue	Gli enterociti vengono distrutti mentre i patogeni si moltiplicano nel lume intestinale, causando diarrea acquosa.	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.
E. coli ENTEROCOLITICHE (EPEC)		
Intestino tenue	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.
E. coli ENTEROCOLITICHE (EPEC)		
Intestino tenue	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.
E. coli ENTEROCOLITICHE (EPEC)		
Intestino tenue	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.	La diarrea è causata dalla produzione di tossine enteriche (ETEC) che stimolano la secrezione di acqua e elettroliti.

Torna alla prima pagina



1) Enteropathogenic *E. coli*

- destruction of surface microvilli



- fever
- diarrhea
- vomiting
- nausea
- non-bloody stools

PER INFORMAZIONI SULLE ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE, VISITATE IL SITO WWW.ESERCIZIOPROFES.SAN.IT

Torna alla prima pagina

Enterotoxigenic *E. coli*

- diarrhea like cholera
- milder
- travellers diarrhea

Torna alla prima pagina

Enterotoxigenic *E. coli*

- Heat labile toxin
 - like cholera toxin
 - Adenyl cyclase activated
 - cyclic AMP ↑
 - secretion water/ions ↑
- Heat stable toxin
 - Guanylate cyclase activated
 - cyclic GMP ↑
 - uptake water/ions ↓

Torna alla prima pagina

Enteroinvasive *E. coli* (EIEC)

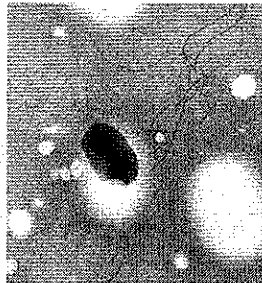
- Dysentery
- resembles shigellosis



Torna alla prima pagina

Enterohemorrhagic *E. coli*

- Usually O157:H7



Torna alla prima pagina

Enterohemorrhagic *E. coli*

- Vero toxin
- "shiga-like"
- Hemolysins

Torna alla prima pagina

Meat

- Hemorrhagic
 - ◆ bloody, copious diarrhea
 - ◆ few leukocytes
 - ◆ afebrile
- hemolytic-uremic syndrome
 - ◆ hemolytic anemia
 - ◆ thrombocytopenia (low platelets)
 - ◆ kidney failure

Torna alla prima pagina

Treatment - gastrointestinal disease

- fluid replacement
- antibiotics
 - ◆ not used usually unless systemic
 - e.g. hemolytic-uremia syndrome

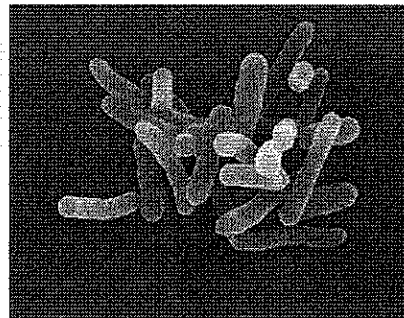
Torna alla prima pagina

Shigella

- *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*, *S. dysenteriae*
 - ◆ bacillary dysentery
 - ◆ shigellosis
 - ✓ bloody feces
 - ✓ intestinal pain
 - ✓ pus

Torna alla prima pagina

Shigella sonnei



Torna alla prima pagina

Shigellosis

- within 2-3 days
 - ◆ epithelial cell damage



Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae

Torna alla prima pagina

Shiga toxin

- enterotoxic
- cytotoxic
- inhibits protein synthesis
 - ◆ lysing 28S rRNA

Torna alla prima pagina

Shigellosis

- man only "reservoir"
- mostly young children
 - ◆ fecal to oral contact
 - ◆ children to adults
- transmitted by adult food handlers
 - ◆ unwashed hands

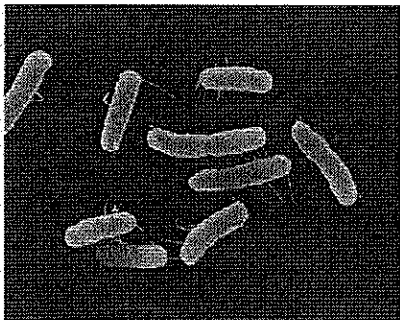
Torna alla prima pagina

Treating shigellosis

- manage dehydration
- patients respond to antibiotics
 - ◆ disease duration diminished

Torna alla prima pagina

Salmonella



Torna alla prima pagina

Salmonella

- 2000 antigenic "types"
- genetically single species
 - ◆ *S. enterica*
- disease category
 - ◆ *S. enteritidis*
 - many serotypes
 - ◆ *S. cholerae-suis*
 - ◆ *S. typhi*

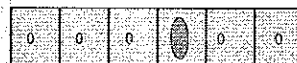
Torna alla prima pagina

Salmonellosis

- *S. enteritidis*
 - ◆ the common salmonella infection
 - ◆ poultry, eggs
 - ◆ no human reservoir
 - ◆ Gastroenteritis
 - nausea
 - vomiting
 - non-bloody stool
 - self-limiting (2 - 5 days)

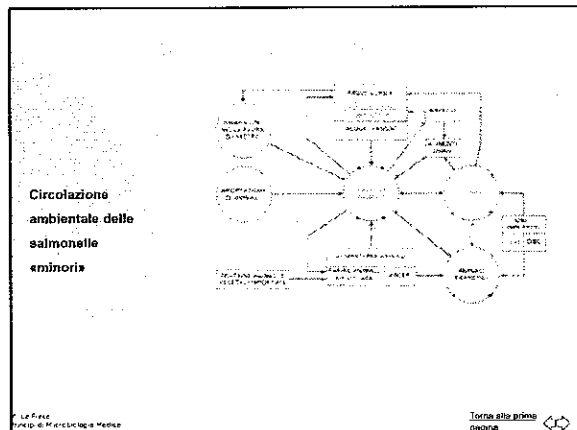
Torna alla prima pagina

Salmonellosis



uncomplicated cases (the vast majority)
antibiotic therapy not useful

Torna alla prima pagina



Typhoid

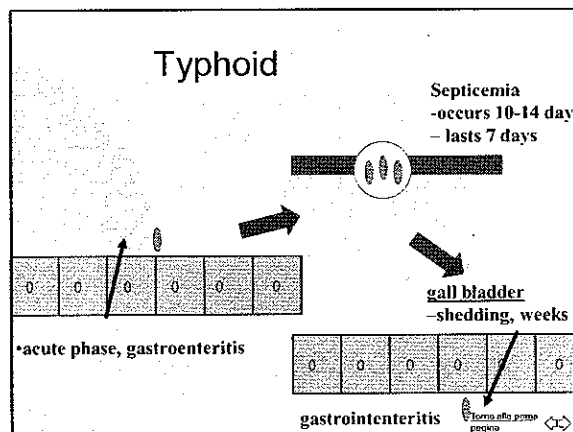
- enteric fever
- severest salmonella disease
- Salmonella typhi*
- rare in US
- epidemics
 - third world
 - Europe
 - historical

Torna alla prima pagina

Salmonella typhi

- human reservoir
 - carrier state common
- contaminated food
- water supply
- poor sanitary conditions

Torna alla prima pagina



S. typhi

- Vi (capsular) antigen
 - protective

Torna alla prima pagina

Typhoid -Therapy

- Antibiotics
 - essential
- Vaccines
 - ineffective

Torna alla prima pagina

Yersiniosis

- *Yersinia enterocolitica*
 - ◆ gastroenteritis
 - ◆ Scandinavia common
 - ◆ US
 - colder regions

Torna alla prima pagina

Yersiniosis

- transmission
 - ◆ fecal contamination, domestic animals
 - water
 - milk
 - ◆ meat

Torna alla prima pagina

Yersinia



Diarrhea
fever
abdominal pain
antibiotic therapy recommended
occasional bacteremia

Torna alla prima pagina

Yersinia -isolation

cold enrichment

Torna alla prima pagina

m23

MICOPLASMI

Le più piccole cellule capaci di vita autonoma

Denominati un tempo PPLO = Pleuropneumonia-Like Organisms

Piccole dimensioni (0,2 – 0,3 μm di diametro quando hanno forma sferica)

Morfologia estremamente variabile (sferica, filamentosa)

Assenza di parete cellulare rigida

Presenza di membrana cellulare a struttura lipoproteica trilaminare con contenuto di steroli

Gram-negativi

MICOPLASMI

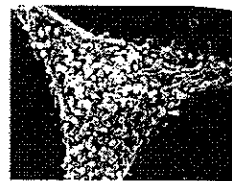


Figura 40.2. Microscopio elettronico a scansione (SEM) di Mycoplasma pneumoniae. Le cellule sono pleomorfe e mancano di una parete cellulare rigida. Sono visibili le strutture della membrana trilaminare e i filamenti di DNA.

MICOPLASMI

Spesso confusi con le "forme L" dei batteri

Scarsa quantità di materiale genetico (5-10 $\times 10^6$ daltons)

Si riproducono per scissione binaria e raramente per gemmazione, nel qual caso la "gemma" può non ricevere un genoma completo

La replicazione del genoma e la divisione del citoplasma possono non essere sincronizzate

CARATTERISTICHE CULTURALI

Microrganismi aerobi o aerobi-anaerobi facoltativi

I micoplasmi presenti nel cavo orale crescono meglio in anaerobiosi (95% di N_2 + 5% di CO_2)

Capacità di crescita esclusivamente in terreni arricchiti di vitamine, di precursori degli acidi nucleici, lipidi (steroli) che vengono forniti generalmente dall'aggiunta di siero animale.

In coltura formano colonie particolarmente piccole.

CARATTERISTICHE CULTURALI

- Colonie a forma di "uovo fritto" formate da una zona centrale approfondata nell'agar, opaca e granulare, corrispondente alla zona di crescita del microrganismo, e da una zona periferica, di aspetto piatto e trasparente, in cui avviene la moltiplicazione in superficie dei microrganismi.
- Per la mancanza di parete cellulare sono resistenti all'azione di penicilline, cefalosporine e altri antibiotici che interferiscono con la sintesi della parete.

PATOGENESI

Patogeni extracellulari

Aderiscono all'epitelio respiratorio ciliato mediante una proteina denominata P1.

La proteina P1, con peso molecolare di 169 kDa, è presente sulla membrana dei micoplasmi e svolge funzione di adesina.

L'azione patogena consiste nel danneggiamento degli epitelii della mucosa respiratoria e nell'immobilizzazione delle ciglia vibratili, oltre all'innescio di un processo flogistico con infiltrazione di cellule mononucleari e rilascio di citochine ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6).

Il danno sembra essere indotto dall'acqua ossigenata prodotta dal microrganismo

PATOGENESI

In vitro è capace di agglutinare globuli rossi di cavia

Produce una tossina citolitica (emolisina) capace di causare un alone di β -emolisi visibile in piastre di terreno agarizzato ricoperte di emazie di cavia.

E' capace di indurre fenomeni di autoimmunità (glicolipidi di membrana, contenenti glucosio e galattosio, con caratteristiche antigeniche comuni a cellule somatiche)

MICOPLASMI ED UREAPLASMI

I micoplasmi umani comprendono i generi

Mycoplasma

Ureaplasma

(micoplasmi in grado di idrolizzare l'urea)

MICOPLASMI

In vivo si moltiplicano sulla superficie delle cellule degli epiteli mucosi, senza penetrare all'interno delle cellule.

Presenza in:	uomini	insetti
	mammiferi	piante
	rettili	acqua
	uccelli	suolo

Possono comportarsi come: commensali, parassiti, patogeni

Genere *Mycoplasma*

Nell'uomo sono state dimostrate 6 specie di *Mycoplasma*:

M.pneumoniae

M. salivarium

M.hominis

M.genitalium

M. orale

M.incognitus

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma pneumoniae:

agente eziologico della polmonite atipica primaria

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma salivarium:

agente eziologico di infezioni periodontali

Presente nelle tasche gengivali

Genere *Mycoplasma*

***Mycoplasma hominis*:**

Comune commensale dell'apparato genito-urinario.

Associato ad alcune patologie dell'apparato genitale dell'adulto e del tratto respiratorio del neonato

Può essere trasmesso dalla madre al feto durante la gravidanza o al momento della nascita

Genere *Mycoplasma*

M.genitalium

Normale commensale dell'apparato genito-urinario

Genere *Mycoplasma*

***Mycoplasma orale*:**

non patogeno, presente nella normale flora delle prime vie aeree

Genere *Mycoplasma*

***Mycoplasma incognitus*:**

isolato da reperti autopsici di pazienti affetti da AIDS a rapida progressione

Genere *Ureaplasma*

Attualmente questo genere comprende 5 specie di cui solo *U.urealyticum* può essere ritrovato nell'apparato respiratorio e genitale dell'uomo.

POLMONITE DA MICOPLASMI (*Mycoplasma pneumoniae*)

polmonite atipica primaria:

una delle più comuni cause di malattia a carico del tratto respiratorio:

Trasmessa mediante la formazione di aerosol

Frequentemente asintomatica

Raramente causa di broncopolmonite

Colpisce soprattutto neonati e bambini

POLMONITE DA MICOPLASMI (*Mycoplasma pneumoniae*)

Sintomi iniziali: febbre superiore a 39°, senso di freddo, malessere generale, congestione nasale, tosse non produttiva

Sintomi polmonari: escreato mucoide o mucopurulento, frequente otalgia, Rx toracica tipica per broncopolmonite

Malattia in genere autolimitante con risoluzione della sintomatologia dopo 3-10gg.

POLMONITE DA MICOPLASMI (*Mycoplasma pneumoniae*)

Risoluzione del quadro radiologico più lenta rispetto alla risoluzione clinica della malattia (10gg - 6 settimane)

Rare le complicazioni:
anemia emolitica
diarrea, epatite
mialgia, artralgia, artrite
miocarditi, pericarditi
eritemi
meningo-encefalite
neuropatie
deficit motori

POLMONITE DA MICOPLASMI (*Mycoplasma pneumoniae*)

Le complicanze neurologiche possono essere determinate dall'invasione del sistema nervoso centrale da parte del microrganismo ma anche dalla presenza di anticorpi circolanti verso il tessuto cerebrale (analogia tra glicolipidi di membrana del micoplasma e delle cellule nervose)

Alcuni stati di immunodeficienza (ipogammaglobulinemia) predispongono ad un decorso più serio le infezioni da micoplasmi.

Rare sono le infezioni fulminanti.

RISPOSTA IMMUNITARIA

Produzione di IgM e successiva produzione di IgG titolabili mediante prove di fissazione del complemento

Scarsa attività protettiva da parte di tali anticorpi.

Presenza di IgA nelle secrezioni respiratorie (con attività protettiva)

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza massima in individui di età compresa tra 5 e 15 anni

Periodo di incubazione relativamente lungo (2-3 settimane)

Diffusione ubiquitaria

Periodo di maggiore incidenza autunno/inverno

Contagio interumano per aerosol

DIAGNOSI

Identificazione di *M.pneumoniae* da liquido di lavaggio bronchiale in terreno arricchito (colonie a uovo fritto)

Identificazione biochimica (utilizzo di glucosio, arginina, urea)

Ricerca di antigeni specifici (ELISA)

Identificazione della sequenza del genoma batterico (PCR)

TERAPIA

Tutti i micoplasmi sono insensibili al trattamento con antimicrobici attivi sulla parete.

Farmaco di elezione nella terapia della polmonite da *M.pneumoniae* le tetracicline e l'eritromicina, dove la scomparsa dei sintomi non si accompagna all'eradicazione del microrganismo.

Mycoplasma hominis

Isolato da apparati genitali maschili e più frequentemente femminili asintomatici

La percentuale di colonizzazione varia in rapporto all'età, razza, abitudini sessuali e livello socio-economico

Le percentuali di colonizzazione sia del sesso maschile che di quello femminile sono correlate all'attività sessuale (partners diversi)

Le infezioni da micoplasmi sono trasmissibili sessualmente.

Mycoplasma hominis

Responsabile di:

- endometriti
- infezioni corion-amniotiche
- rottura precoce delle membrane
- scarso sviluppo del neonato
- infertilità

Mycoplasma hominis

La patogenicità dei micoplasmi è controversa; infatti sono quasi sempre isolati insieme ad altri patogeni dell'apparato genitale come *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e Streptococchi di gruppo B.

Mycoplasma hominis

Può essere isolato dal sangue in donne che hanno partorito (sia con parto fisiologico che cesareo), in seguito a risalita del microrganismo, dal sito di colonizzazione (vagina) alle membrane placentari e al liquido amniotico.

Infezioni amniotiche silenti possono essere evidenziate sia dalla risposta anticorpale che dall'isolamento del batterio dal circolo.

Isolamento di micoplasma e titolo anticorpale elevato risulta associato a riduzione del peso del neonato alla nascita.

Ureaplasma urealyticum

E' associato ad aborto spontaneo, parto prematuro e natalità.

E' forse causa di uretriti non gonococciche e non clamidiali

E' raro l'isolamento di micoplasmi tra i bambini nati da madri che presentavano colonizzazione genitale.

Può essere isolato dal sistema nervoso centrale dove causa meningiti silenti o sintomatiche nel neonato.

Ureaplasma urealyticum

Produce fosfolipasi, enzima capace di idrolizzare fosfolipidi con rilascio di acido arachidonico.

E' ipotizzabile che l'infezione dell'apparato genitale femminile possa indurre rilascio di acido arachidonico dalle membrane amniotiche con conseguente produzione di prostaglandine, che potrebbero indurre un travaglio prematuro.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Le meningiti batteriche

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

MENINGITE: infezione da forte risposta infiammatoria localizzata nello spazio sub-aracnoideo

ETA	AGENTE
Neonati e neon	<i>Streptococcus Group B</i> e <i>Listeria</i> col. <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staf. aureus</i> , <i>Meningitis</i>
Bambini	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Staf. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Adulti	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>

Le cause più comuni di infezioni purulente del Sistema Nervoso Centrale

CONDIZIONI PARTICOLARI
Meningite o sepsi intracranica associata a traumi, ascessi e tumori
Ascessi intracranici
Ascessi intracranici con ascessi del focolaio
Ascessi intracranici

Torna alla prima pagina

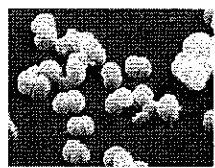
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Quick time™ o un decodificatore TIF (Non compreso) sono necessari per visualizzare quest'immagine

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Neisseria meningitidis



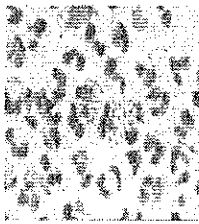
Cocchi gram negativi, aerobi anaerobi facoltativi, di forma leggermente piriforme, immobili, capsulati e catalasi positivi

Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Neisseria meningitidis

- Capsulati (polisaccaridica)
- Diplococchi Gram negativi
- Microaerofili
- Immobili, catalasi+, ossidasi+
- Colonizzano il nasofaringe
- Causano meningiti fulminanti
- Polmoniti
- Sepsi meningococcica

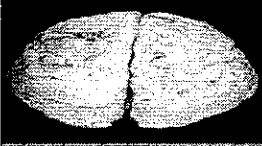


Torna alla prima pagina

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
La Sapienza

Neisseria meningitidis

- Clinica: Meningiti : (cefalea, rigidità nucale sepsi meningea, febbre, nausea, confusione acuta, brividi, vomito).
- Mortalità del 100% nei pazienti non trattati, ma si riduce al 10% nei casi trattati.
- Meningococcemia: con o senza meningite è una malattia potenzialmente fatale. Febbre, affaticamento, Setticemia, Trombosi dei piccoli vasi, Lesioni petecchiali, emorragiche della cute del tronco, Rash cutaneo, CID, Ipotensione, Mal di testa, Tachipnea, dolori muscolari).

Torna alla prima pagina

Haemophilus influenzae

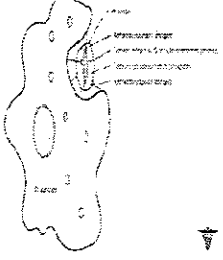
- Famiglia delle Pasteurellaceae. 3 generi: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Pasteurella*.
- Haemophilus influenzae***
- Coccobacillo Gram-
- Diametro di 0,2-2 micron
- Asporigeno
- Immobile
- Aerobio-anaerobio facoltativo



Torna alla prima pagina

Haemophilus influenzae

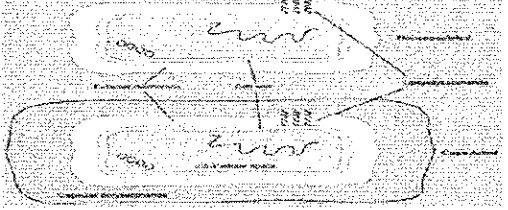
- Capsula polisaccaridica tipo b**
- Inibisce la fagocitosi indotta dal complemento.
- Pili e adesine aiutano l'attacco alle cellule epiteliali
- LPS e glicopeptidi bloccano le ciglia e danneggiano le superfici epiteliali. Proteasi



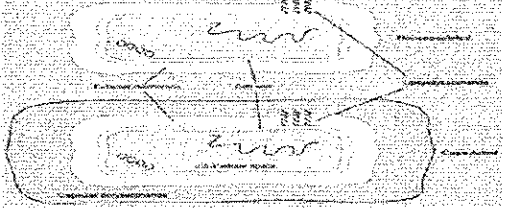
Torna alla prima pagina

Haemophilus influenzae

- Patogenesi dell'*H. influenzae* tipo b.**
- Ceppi acapsulati:** Colonizzano il tratto respiratorio superiore - Penetrazione del germe nella sottomucosa nasofaringea e per continuità distribuzione in altri siti : otite media, sinusite, bronchite, polmonite (rare).
- Ceppi capsulati:** In assenza di Ab opsonizzanti si sviluppa batteriemia con disseminazione alle meningi (meningiti, celluliti, epiglottiti).



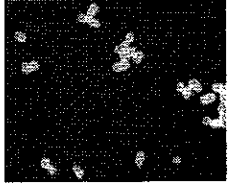
Torna alla prima pagina



Torna alla prima pagina

Epidemiologia di *Haemophilus*

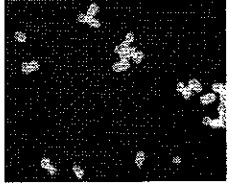
- Il primo fattore di rischio per la malattia invasiva è l'assenza di anticorpi protettivi diretti contro la **capsula polisaccaridica**.
- La maggior parte delle infezioni da *H. influenzae* di tipo b avviene in bambini non immuni (Vaccinazione incompleta o scarsa risposta al vaccino) e in anziani con sistema immunitario deficitario.



Torna alla prima pagina

Streptococcus pneumoniae

- Diplococchi Gram+
- Non riportabile a nessun gruppo del genere *Streptococcus*
- Alfa emolitico in aerobiosi
- Capsulati, polisaccaridica (90 sierotipi)
- Fermenta zuccheri con produzione di acido lattico.
- Catalasi negativi



Torna alla prima pagina

da F.R. Murray, K.C. Tenover,
G.S. Kobayashi, M.A. Plaut
Microbiologia
EDISES

Trivigila

Quale altre infezioni sono causate da *S. pneumoniae*?

Polmonite, sinusite, otite media, meningite, batteremia

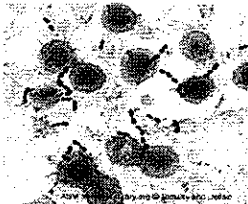
Meningite: il batterio può diffondere al SNC dopo batteriemia o infezione dell'orecchio o dei seni nasali, o trauma cranico che provocano una comunicazione tra lo spazio subaracnoideo ed il nasofaringe.

La meningite batterica è principalmente una malattia pediatrica.
15% delle meningiti nei bambini
30-50% nelle forme adulte

Batteriemia: si verifica nel 25-30% dei pazienti con polmonite pneumococcica e nel 80-85% dei pazienti affetti da meningite.
Può causare endocardite in pazienti con valvole cardiache danneggiate.

QuickTime™ è un
decompressore TEF (Non compresso)
sono necessari per visualizzare quest'immagine

Batteriemia:
quando batteri responsabili di processi
morbosi localizzati (polmoniti, enteriti)
invadono, anche se transitoriamente, il
circolo ematico



Testi e immagini: Dr. Maria Grazia...

Opsonizzazione dei batteri capsulati

I batteri capsulati vengono fagocitati solo dopo opsonizzazione

Se non circondati da Ac specifici, i batteri capsulati sono difficilmente fagocitati

Università del Piemonte Orientale
Dipartimento di Microbiologia

Figura 5
Incidenza dell'infezione da meningococco in età pediatrica

Età (anni)	Incidenza (%)
3-6 m	13
7-12 m	28
1-2 a	20
3-4 a	9
5-6 a	6
7-9 a	2

Fonte: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura delle Leucemie, Linfomi e Mieloma (INCLIM).
Tormenillo, Penna

Tabella 7	
Principali differenze fra antigeni T-dipendenti e T-indipendenti	
T-dipendenti	T-indipendenti
Proteoglicoproteico	Polissaccaridico
Buon effetto priming	Scarso effetto priming
Buone suite: IgM, IgG	Suole suite: IgM, IgG
Elevata produzione IgG ₁	Produzione selettiva IgG ₂
Valido effetto booster	Scarso effetto booster

Figura 2
Livelli di sottoclassi
delle Ig in varie età

Vaccinazioni Raccomandate Circolare n° 5 del 7 aprile 1999 Il Ministro BINDI

La vaccinazione contro la pertosse, contro il morbillo, la parotite e quella
contro le forme invasive di *Haeophilus influenzae b (Hib)* sono raccomandate

Categoria	Indicatore	Tipo di vaccino	E' obbligatorio	E' gratuito	Come si applica	Ricambio	Tra i quali	Per chi
ISTP*		DTPw	100%		OIP		6-18 m.	1-6
Anziché DTPw		IPV	50%		OIP			
Bambini 15	Esposizione al rischio	Completata	100%		Agg. DTPw		Da 18 m. - 6A	
MMP†							Da 18 m. - 6A	
FidC		100%	100%					

DTP: vaccinazione antidifterite-tetano-pertossea IPV: vaccino antipoliomielitico inattivato
OIP: vaccino antipoliomielitico orale - vivente attenuato MMP: vaccinazione antimorbillo-parotiteo-
piccola Td: vaccino antidifterite tetanico per adulti, contenente soltanto 2 U.I di immunosodificante
Hib: vaccinazione anti-Haemophilus influenzae b.

Torna alla prima

Forme di immunità naturale

- Anticorpi materni
- Reattività crociata con la capsula polisaccaridica (la capsula di *Escherichia coli* K100 e gli acidi tecoici dei gram positivi)

Vie di accesso:

- plessi corioidei
- seni venosi durali
- piastra cribiforme
- capillari cerebrali

Patogenesi della meningite batterica o meningite settica

Il diagramma illustra le vie di accesso del patogeno al sistema nervoso centrale (SNC) e le conseguenze della colonizzazione delle meningi e del parenchima cerebrale.

Vie di accesso:

- Emorragia intracranica (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia subaracnoidea (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia intracerebrale (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia intraventricolare (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia intracranica (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia subaracnoidea (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia intracerebrale (trauma, ipertensione, coagulopatia)
- Emorragia intraventricolare (trauma, ipertensione, coagulopatia)

Patogenesi della meningite batterica o meningite settica

Il patogeno (batterico o settico) entra nel SNC attraverso le vie di accesso, colonizzando le meningi e il parenchima cerebrale. Le conseguenze della colonizzazione sono:

- Meningite purulenta
- Meningite batterica
- Meningite settica
- Encefalite

Loci minoris resistentiae

La porta di ingresso negli spazi subaracnoidei è rappresentata dai plessi corioidei, dalla lamina cribiforme, dai seni venosi durali, dai capillari cerebrali

Trivigla

Lo spazio subaracnoideo ed il liquido cefalo rachidiano sono sostanzialmente senza difese nei confronti dei batteri, perché nel liquor sono poche le cellule fagocitarie e bassa è la concentrazione del complemento e delle immunoglobuline

Forma alla prima pagina

Trivigla

Ruolo dei peptidi batterici sui macrofagi

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

The lysis of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. The LPS binds to a LPS-binding protein circulating in the blood and this complex, in turn, binds to a receptor molecule (CD 14) found on the surface of body defense cells called macrophages. This is thought to promote the ability of the toll-like receptor TLR-4 to respond to the LPS, triggering the macrophage to release various defense regulatory chemicals called cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF. The cytokines then bind to cytokine receptors on target cells and initiate inflammation and activate both the complement pathways and the coagulation pathway. LPS can also bind directly to TLR-4 molecules (LPS, lipopolysaccharide; TLR, toll-like receptor; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha; PAF, platelet-activating factor)

Forma alla prima pagina

Trivigla

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Step 1

The LPS released from the gram-negative cell wall binds to toll-like receptors (TLRs) on the surface of defense cells such as monocytes, macrophages and neutrophils. This is a normal component of body defense and is one of the mechanisms by which the body is able to recognize that gram-negative bacteria have invaded the body. The binding of LPS to their TLRs and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing.

Forma alla prima pagina

Trivigla

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Step 2

The binding of LPS to their toll-like receptors (TLRs) and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing. These toxic agents not only kill bacteria in the vicinity but also kill surrounding host cells and tissues.

Forma alla prima pagina

Trivigla

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

The LPS released from the gram-negative cell wall binds to toll-like receptors (TLRs) on the surface of defense cells such as monocytes, macrophages and neutrophils. This is a normal component of body defense and is one of the mechanisms by which the body is able to recognize that gram-negative bacteria have invaded the body. The binding of LPS to their TLRs and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing.

Forma alla prima pagina

Trivigla

Ruolo dei peptidi batterici sui neutrofili

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

Queste Time e in decomposizione TLR (non compressi) sono necessari per visualizzare l'autoimmagine

The binding of LPS to their toll-like receptors (TLRs) and IL-8 to IL-8 receptors on the surface of neutrophils stimulates them to release proteases and toxic oxygen radicals for extracellular killing. These toxic agents not only kill bacteria in the vicinity but also kill surrounding host cells and tissues.

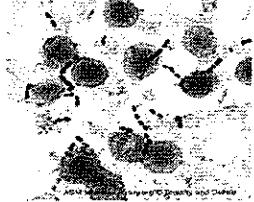
Forma alla prima pagina

Le principali alterazioni morfologiche in un paziente con meningite sono:

- Inflammatione dello spazio subaracnoideo
- Coinvolgimento infiammatorio dei vasi cerebrali
- Danni del parenchima cerebrale

[Torna alla prima pagina](#)

Batteriemia:
quando batteri responsabili di processi morbosi localizzati (polmoniti, enteriti) invadono, anche se transitoriamente, il circolo ematico



[Torna alla prima pagina](#)

Setticemia:
quando si instaura una costante e massiccia presenza di batteri in circolo (e loro prodotti tossici).



[Torna alla prima pagina](#)

Physiologic Action of Lipopolysaccharide (LPS) from the Gram-Negative Cell Wall

La risposta fisiologia

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

The type of gram-negative bacteria causes them to release lipopolysaccharide (LPS; endotoxin) from the outer membrane of their cell wall. The LPS binds to a LPS-binding protein circulating in the blood and this complex, in turn, binds to a receptor molecule (CD14) found on the surface of body defense cells called macrophages. This is thought to promote the ability of the toll-like receptor TLR-4 to respond to the LPS, triggering the macrophage to release various defense regulatory chemicals called cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, and PAF. The cytokines then bind to cytokine receptors on target cells and initiate inflammation and activate both the complement pathways and the coagulation pathway. LPS can also bind directly to TLR-4 molecules. (LPS, lipopolysaccharide; TLR, toll-like receptor; IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; IL-8, interleukin-8; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha; PAF, platelet-activating factor.)

[Torna alla prima pagina](#)

Harmful Effects of Lipopolysaccharide (LPS; Endotoxin) Released from the Gram-Negative Cell Wall

La risposta patologica

DIC, disseminated intravascular coagulation: la formazione di diffuse coagulazioni intravasali

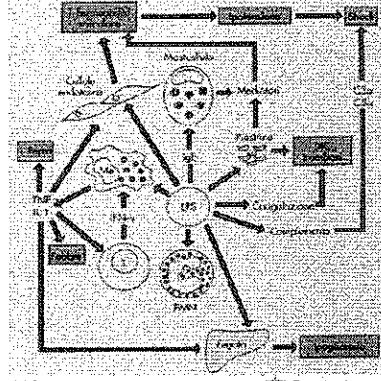
ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome, sindrome da insufficienza respiratoria acuta

MOFS, Multiple Organs Failure Syndrome, sindrome da insufficienza multipla degli organi

QuickTime™ è un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

[Torna alla prima pagina](#)

Le diverse attività del lipopolisaccaride



[Torna alla prima pagina](#)

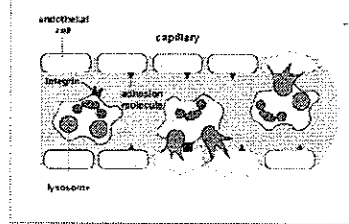
Tossicità mediata dell'endotossina

- Febbre
- Leucopenia seguita da leucocitosi
- Attivazione del complemento
- Trombocitopenia
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Decremento della circolazione periferica e perfusione verso gli organi maggiori
- Shock
- Morte

Torna alla prima pagina

Capillary Damage during Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Danno vascolare



With the production of large amounts of proinflammatory cytokines, neutrophils adhere to capillary walls in massive amounts. Chemokines cause neutrophils to release proteases and toxic oxygen radicals, the same chemicals they use to kill microbes, but these toxic chemicals are now being dumped onto the vascular endothelial cells to which the neutrophils have adhered during diapedesis. This results in damage to the capillary walls and leakage of blood.

Torna alla prima pagina

SEPSI

Indica una risposta infiammatoria sistemica (SYRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) sostenuta da gravi infezioni (principalmente da gram negativi) in organi o apparati (polmoni, addome, vie urinarie). E' caratterizzata dalla massiccia produzione di elevate quantità di fattori infiammatori (PGs, TNFs, IL1, IL6, IL8, IL12)

Torna alla prima pagina

SEPSI (continua)

Le citochine proinfiammatorie innescano:

- * alterazione degli endoteli vascolari con collasso ipotensivo (sepsi ipotensiva)
- * la cascata della coagulazione con la formazione di diffuse coagulazioni intravasali (DIC: *disseminated intravascular coagulation*)
- * estesi fatti emorragici con la grave compromissione di diversi organi (*Shock settico*) ed effetti fatali per il paziente

Torna alla prima pagina

SHOCK SETTICO

Termine utilizzato per raggruppare una serie di eventi fisiopatologici che portano al collasso del sistema circolatorio causando il quadro clinico della sindrome da insufficienza multipla di organi (MOFS) che può provocare la morte del paziente

Torna alla prima pagina

- **DIC, disseminated intravascular coagulation:** la formazione di diffuse coagulazioni intravasali
- **ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome,** sindrome da insufficienza respiratoria acuta
- **MOFS, Multiple Organs Failure Syndrome,** sindrome da insufficienza multipla degli organi

Torna alla prima pagina

Dal punto di vista clinico (1):

Il collasso del sistema cardiocircolatorio

A livello polmonare si manifesta un aumento della permeabilità vascolare e contrazione della muscolatura liscia del polmone

Torna alla prima pagina

Dal punto di vista clinico (2):

L'eccessivo consumo di piastrine e fattori di coagulazione conduce alla coagulopatia da consumo con conseguente sindromi emorragiche

Focolai di necrosi emorragica a livello di organi e tessuti, quali fegato, milza, polmone, capsule surrenali

Torna alla prima pagina

Dal punto di vista clinico (3):

Ad esempio, la sindrome di *Watherhouse-Friedrichsen* (emorragia bilaterale delle capsule surrenali) evidenziate in particolare nelle meningococcemie fulminanti

Torna alla prima pagina

MECCANISMI BIOLOGICI E MOLECOLARI DELLO SHOCK SETTICO

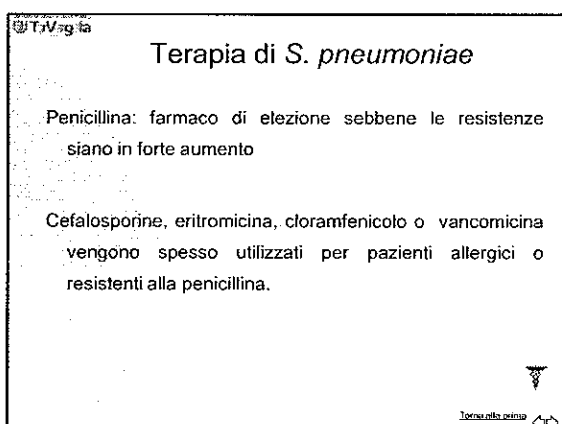
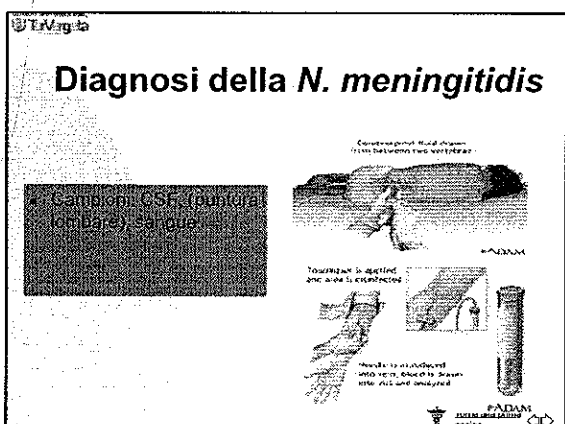
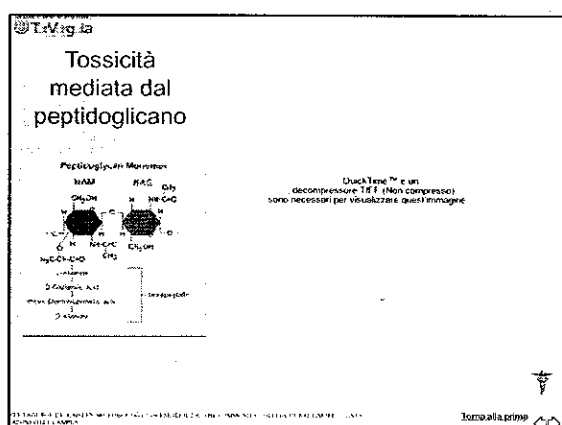
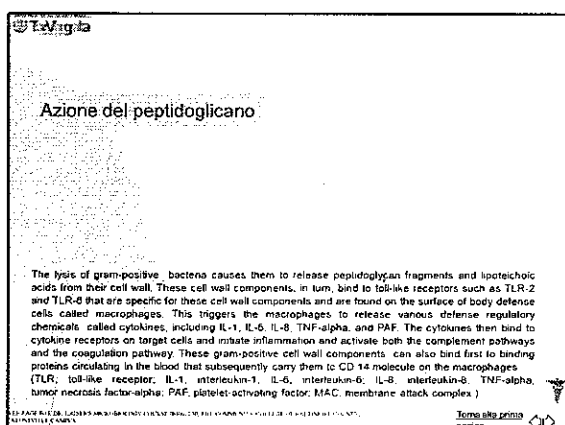
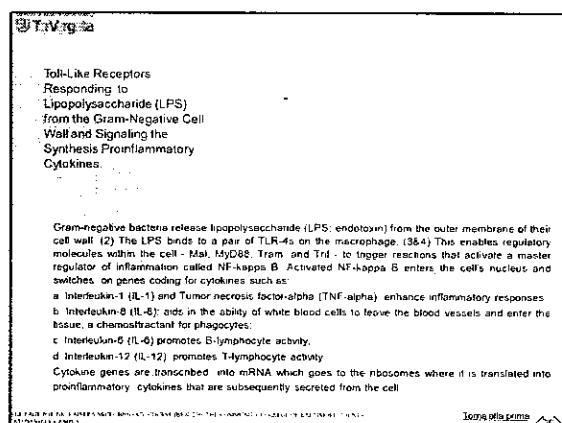
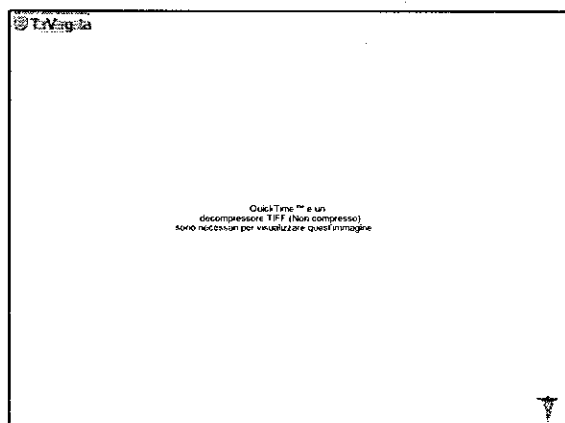
Torna alla prima pagina

I toll like receptors (TLRs)

Torna alla prima pagina

DuctTime™ e un decompressore TFF (non compressori) sono necessari per ventilazione quasi normale

Torna alla prima pagina



Profilassi e controllo di *S. pneumoniae*

VACCINO

- Contiene 23 diversi polisaccaridi capsulari
- Circa il 94% di tutti i ceppi isolati da pazienti infetti o sono inclusi nel vaccino o sono sierologicamente correlati con i sierotipi del vaccino
- La risposta al vaccino è meno efficace in pazienti a rischio di malattia grave

Icona alla prima pagina

Haemophilus influenzae

- Ampicillina, Cloramfenicolo,
- Cefalosporine → meningiti
- Ampicillina, nei casi di sinusiti.
- Vaccino con antigene purificato di PRP capsulare.
- Chemioprophylassi con Rifampicina per eliminare i portatori.
- Augmentin
- Cefalosporine 3a generazione
- Fluorochinoloni
- Azitromicina

Icona alla prima pagina

Neisseria meningitidis
Prevenzione dell'infezione

Trattare i contatti.

Sensibile alla penicillina (attenzione alle reazioni allergiche che sono l'unica controindicazione) e ai sulfamidici (questi ultimi riescono a raggiungere elevate concentrazioni liquorali, mentre la penicillina ottiene lo stesso risultato solo quando i processi infiammatori sono particolarmente estesi)

Segnalati alcuni casi di resistenza ai sulfamidici.

Icona alla prima pagina

Metodi di Immunizzazione

- Vaccino contenente polisaccaridi purificati con meningococchi di gruppo A, C, Y e W135
- Efficace a 2-3 settimane dalla inoculazione (ma valevole solo per 2-3 anni)
- Nuovo vaccino allestito con antigeni polisaccaridici del sierogruppo C coniugate a proteine immunogene

Icona alla prima pagina

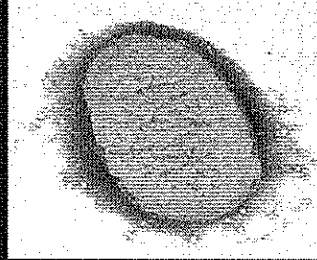
QuickTime™ e un decompressore TIFF (Non compresso) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

Icona alla prima pagina

M25

Bordetella pertussis

- Bordetella pertussis : Pertosse o tosse canina.
- Bordetella parapertussis : forme minori di pertosse
- Bordetella bronchiseptica: malattia respiratoria occasionale nell'uomo.



- Bacilli Gram-negativi
- Diametro di 0.2-0.5 micron
- Aerobi stretti
- Immobili
- Asporigeno
- Cresce in terreni arricchiti con sangue, albumina, amido.
- NAD

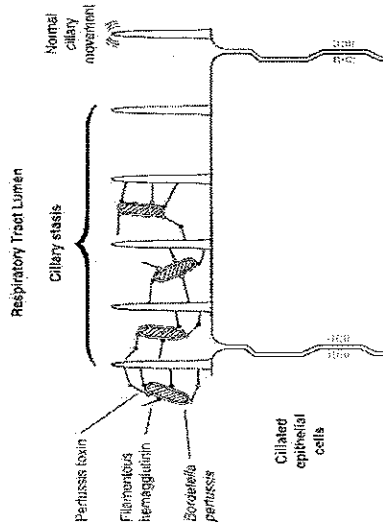


TABLE 31-1 Differential Characteristics of *B. pertussis* and *B. parapertussis*

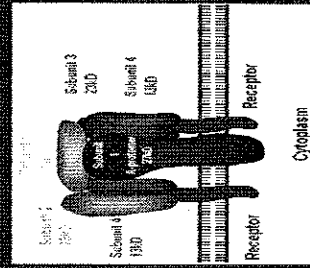
Characteristic	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>
Morphology	rod	rod
Growth on Bordet-Gengou agar	+	+
Pigment production	+	+
Alkaline reduction	+	+
Urea hydrolysis	+	+
Oxidase reaction	+	+

St. P. 1983/11 - 483/201

- **Patogenesi:** Antigene somatico O, Antigene K ceppo specifico.
- Endotossina + 3 esotossine
- **Esposizione del germe:**
- Adesione alle cellule epiteliali ciliate dei bronchi mediata da 2 adesine batteriche: l'emoagglutina filamentosa e la tossina della pertosse. L'HA lega i glicolipidi solfati sulla membrana delle cellule ciliate dell'app. respiratorio. L'adesina si lega al CR3, presente sulla superficie dei PMN.
- Fagocitosi

Proprietà della tossina pertussiva:

- Fattore sensibilizzante l'istamina
- Fattore promuovente la linfofisi dell'insulina
- Proteine che attivano la secrezione dell'insulina
- Tossina dell'adeniato ciclici
- Tossina tracheale
- Tossina demoneocitica
- Emoagglutina filamentosa
- LPS



1. The first part of the paper is a review of the literature on the topic. It discusses the various methods used to study the effects of stress on the immune system, and the results of these studies. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

2. The second part of the paper is a description of the experimental methods used in the study. It details the procedures for the collection of blood samples, the measurement of cortisol levels, and the measurement of immune system function. It also describes the procedures for the collection of data on the subjects' stress levels, and the procedures for the analysis of the data.

3. The third part of the paper is a discussion of the results of the study. It presents the data on the effects of stress on the immune system, and discusses the implications of these findings. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

4. The fourth part of the paper is a conclusion. It summarizes the findings of the study, and discusses the implications of these findings for future research. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

5. The fifth part of the paper is a list of references. It lists the various sources of information used in the study, including books, articles, and other publications. It also lists the names of the authors of these sources, and the titles of the publications.

6. The sixth part of the paper is a list of figures. It lists the various figures used in the study, including graphs, tables, and other visual aids. It also lists the titles of these figures, and the pages on which they are located.

- **Struttura della tossina:**

- Tossina di tipo A-B
- Costituita da una subunità tossica S1 e 5 subunità di legame (da S2 a S6; in ogni molecola di tossina sono presenti 2 subunità S4).
- La subunità 2 si lega al lattosilceramide. La S3 si lega a recettori presenti sui fagociti e ciò produce un aumento del CR3 sulla superficie cellulare.
- Altre adesine sono i pili e la pectactidina.
- La porzione S1 della tossina ha attività adenosina difosfato ribosilante nei confronti della proteina G, che regola l'attività dell'adenilato ciclasi. Questo provoca un aumento delle secrezioni respiratorie e della produzione di muco, caratteristiche dello stato parossistico della pertosse.

Antigen	Location	Biological activity	Role of antibody
Adenylated toxin (type A-B) (proteinase, toxin) (proteinase, toxin)	Extracellular	Exerts its toxic effect by inhibiting the phospholipase C, thereby preventing the release of arachidonic acid and subsequent metabolism.	Prevents attachment of toxin to cell surface and prevents its internalization and subsequent release of toxin.
Exfoliative toxin (type A-B)	Surface protein	Inhibits the attachment of S. aureus to nasal epithelium.	Prevents attachment of S. aureus to nasal epithelium and subsequent release of toxin.
Proteinase (type A-B)	Extracellular	Exerts its toxic effect by inhibiting the phospholipase C, thereby preventing the release of arachidonic acid and subsequent metabolism.	Prevents attachment of toxin to cell surface and prevents its internalization and subsequent release of toxin.
Adenylated toxin (type A-B)	Extracellular	Exerts its toxic effect by inhibiting the phospholipase C, thereby preventing the release of arachidonic acid and subsequent metabolism.	Prevents attachment of toxin to cell surface and prevents its internalization and subsequent release of toxin.

Persone a rischio di contrarre l'infezione di Bordetella

- Bambini non vaccinati o vaccinati in maniera inadeguata
- Adulti con immunità scarsa esposti a pazienti sintomatici

Bordetella pertussis

- **Epidemiologia:**

- Alta infettività
- Atipica negli adulti
- Non ha serbatoi animali
- Colpisce i bambini di età < 1 anno
- Efficacia della vaccinazione
- Inalazione di aerosol infetto

- La tossina adenilato ciclasi è una tossina bifunzionale attivata dalla calmodulina intracellulare e catalizza la conversione dell'ATP in AMPe nelle cellule eucariotiche. Altre funzioni:
- Inibisce la chemiotassi, la fagocitosi ed il killing dei PMN.
- La tossina dermonecrotica è responsabile del danno tissutale localizzato.
- La citotossina tracheale provoca ellottasi. Interferisce con la sintesi del DNA, impedendo la rigenerazione delle cellule danneggiate.
- Questo porta alla caratteristica tosse associata alla pertosse.
- Produce 2 diversi LPS con le relative funzioni.

- **Clinica :**

- Contagio per aerosol, goccioline di Flugge
- Attacco e moltiplicazione su cellule ciliate.
- Periodo d'incubazione 7-10gg
- Fase catarrale
- Fase parossistica
- Fase di convalescenza
- Complicazioni: polmonari, convulsioni, emorragie



1. The first part of the paper is a review of the literature on the topic. It discusses the various methods used to study the effects of stress on the immune system, and the results of these studies. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

2. The second part of the paper is a description of the experimental methods used in the study. It details the procedures for the collection of blood samples, the measurement of cortisol levels, and the measurement of immune system function. It also describes the procedures for the collection of data on the subjects' stress levels, and the procedures for the analysis of the data.

3. The third part of the paper is a discussion of the results of the study. It presents the data on the effects of stress on the immune system, and discusses the implications of these findings. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

4. The fourth part of the paper is a conclusion. It summarizes the findings of the study, and discusses the implications of these findings for future research. It also discusses the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the stress response, and the role of the immune system in the development of disease.

5. The fifth part of the paper is a list of references. It includes references to the literature on the topic, and to the papers cited in the text. It also includes references to the papers cited in the text.

6. The sixth part of the paper is a list of figures. It includes figures showing the results of the study, and figures showing the results of the analysis. It also includes figures showing the results of the analysis.

• **Fase catarrale:**

- Sintomi di freddo
- Rinorrea sierosa
- Starnuti, Malessere, anoressia, Febbre
- Fase di maggior contagio.
- Dopo 1-2 settimane inizia la fase parossistica



• **Fase parossistica:**

- Eliminazione delle cellule ciliate dal tratto respiratorio.
- Indebolimento della clearance del muco.
- Colpi di tosse (50 colpi al giorno per 2-4 settimane).
- Tosse canina (tosse + inspirazione).
- Restringimento delle vie aeree.
- Il parossismo termina con vomito e sfinimento.

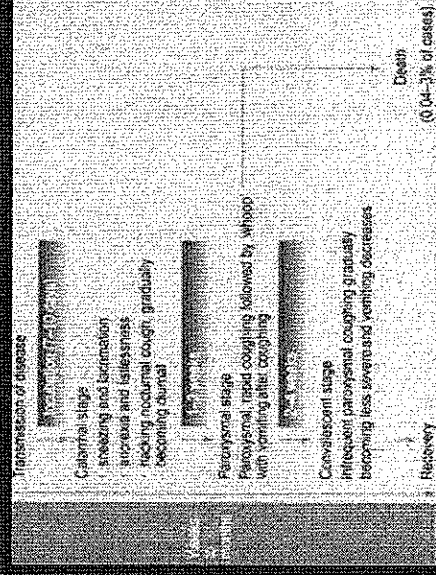
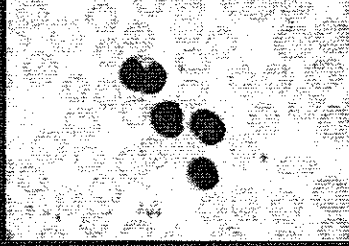


• **Linfocitosi marcata**

- 40.000 / mm³

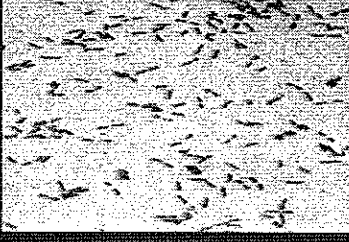
• **Fase di convalescenza:**

- Dopo 2-3 settimane la malattia entra in convalescenza, il parossismo diminuisce nella gravità.



Diagnosi:

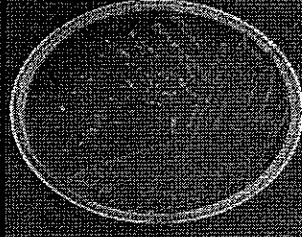
- Aspirati nasofaringei.
- Tamponi nasali,
- Tamponi sintetici, alginato di calcio, Daeron.
- Sensibili all'ambiente secco.
- Terrano di Bordet Gengou. 7 gg d'incubazione.



- **Esame microscopico:** IFI diretta sugli strisci fissati e colorati, uso di AbMo)

• **Identificazione:**

- caratteristiche biochimiche e culturali, C'II: diretta.
- Amplificazione degli acidi nucleici, PCR.
- **Test sierologici** IgG e IgA contro l'HA filamentosa e IgG contro la tossina della pertosse.
- Sieroconversione.



1. The first part of the paper is a review of the literature on the topic of the effect of the environment on the development of the child. This part is divided into two sections: the first section deals with the physical environment and the second section deals with the social environment.

2. The second part of the paper is a description of the methods used in the study. This part is divided into two sections: the first section describes the subjects of the study and the second section describes the procedures used in the study.

3. The third part of the paper is a description of the results of the study. This part is divided into two sections: the first section describes the results of the physical environment study and the second section describes the results of the social environment study.

4. The fourth part of the paper is a discussion of the results of the study. This part is divided into two sections: the first section discusses the results of the physical environment study and the second section discusses the results of the social environment study. The discussion in this part is divided into two sections: the first section discusses the implications of the results for the field of child development and the second section discusses the limitations of the study.

5. The fifth part of the paper is a conclusion. This part is divided into two sections: the first section summarizes the findings of the study and the second section discusses the implications of the findings for the field of child development.

6. The sixth part of the paper is a list of references. This part is divided into two sections: the first section lists the references for the physical environment study and the second section lists the references for the social environment study.

7. The seventh part of the paper is an appendix. This part is divided into two sections: the first section contains the raw data for the physical environment study and the second section contains the raw data for the social environment study.

8. The eighth part of the paper is a list of tables. This part is divided into two sections: the first section lists the tables for the physical environment study and the second section lists the tables for the social environment study.

9. The ninth part of the paper is a list of figures. This part is divided into two sections: the first section lists the figures for the physical environment study and the second section lists the figures for the social environment study.

10. The tenth part of the paper is a list of abbreviations. This part is divided into two sections: the first section lists the abbreviations for the physical environment study and the second section lists the abbreviations for the social environment study.

11. The eleventh part of the paper is a list of acknowledgments. This part is divided into two sections: the first section lists the acknowledgments for the physical environment study and the second section lists the acknowledgments for the social environment study.

12. The twelfth part of the paper is a list of appendices. This part is divided into two sections: the first section lists the appendices for the physical environment study and the second section lists the appendices for the social environment study.

13. The thirteenth part of the paper is a list of references. This part is divided into two sections: the first section lists the references for the physical environment study and the second section lists the references for the social environment study.

14. The fourteenth part of the paper is an appendix. This part is divided into two sections: the first section contains the raw data for the physical environment study and the second section contains the raw data for the social environment study.

- **Terapia con :**
Eritromicina,
Ampicillina,
Cloramfenicolo.
- **Vaccinazione:**
 - DPT (Difterite,
Pertosse, Tetano).
 - Vaccini a germi uccisi,
vaccini acellulari,
Vaccini con proteine
filamentose.



THE
FOLLOWING
IS
A
LIST
OF
THE
ITEMS
RECEIVED
FROM
THE
LIBRARY
OF
THE
UNITED
STATES
NAVY
ON
JANUARY
1, 1947

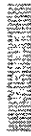
M26

Brucelle

Cocci bacilli, Gram- immobili
Microrganismi aerobi (alcune specie richiedono CO_2 al 10%)
Difficile coltivazione
Parassiti intracellulari facoltativi

Quattro specie sono patogene per l'uomo:

- *Brucella abortus*
- *Brucella melitensis*
- *Brucella suis*
- *Brucella canis*



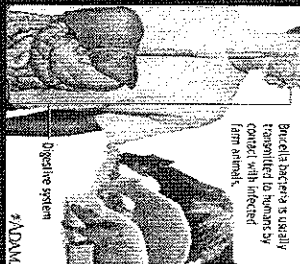
Brucella melitensis

- **Patogenesi ed immunità:**
- Antigene A ed M
- Capsula
- LPS
- Parassita intracellulare delle cellule del SRE
- Evade la risposta umorale
- Blocca la degranulazione dei PMN
- Resiste agli effetti battericidi del siero
- Resiste alla linfoitosi
- I macrofagi attivati inibiscono la crescita

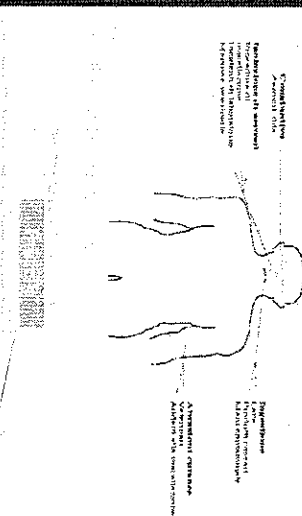
Brucella

Zoonosi

- 6 specie di cui 4 patogene per l'uomo: *abortus*, *melitensis*, *suis*, *canis*.
- Studi d'ibridazione degli acidi nucleici hanno dimostrato che esiste solo una specie la *melitensis* le altre sono varianti sierologiche.
- **Responsabile della febbre ondulante o febbre mediterranea.**



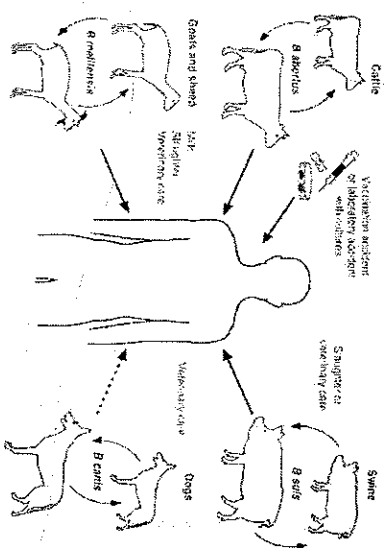
Vie di penetrazione



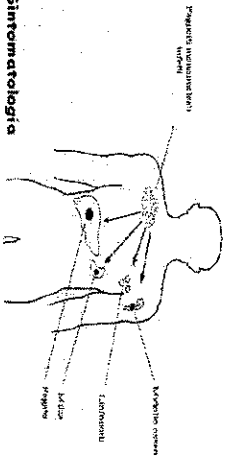
Brucella melitensis

Fisiologia e struttura:

- Differenze tra le diverse specie: sulla base del serbatoio, ospite, crescita, test biochimici, concent. degli acidi grassi sulle pareti.
- **Diametro di 0,5-0,6 - 1,5 micron**
- Aerobi obbligati
- Immobili, acapsulari: crescita lenta in coltura richiedono una settimana, CO_2 per la crescita, non fermentano i carboidrati
- **Catalasi+ ed ossidasi+**
- Riducono i nitrati a nitriti
- Presentano 2 antigeni superficiali A ed M



Localizzazione



Sintomatologia

Dopo un periodo di incubazione di 2-4 settimane:
Esordio simil-influenzale, febbre 38-40 °C, dolori muscolari e articolari, prostrazione, splenomegalia, conta leucocitaria normale o ridotta con infiltrati nel sangue.
In fase acuta, la febbre continua, i sintomi perdurano per 2-4 settimane, dopo le quali una parte dei pazienti vanno incontro a quadri più sintomatici, mentre altri vanno incontro ad una serie di recidive a distanza di circa 10 giorni che producono la crisi di febbre ondulante.
Complicazioni: artrite, meningite, uveiti, endocardite.

Brucella melitensis

Diagnosi:

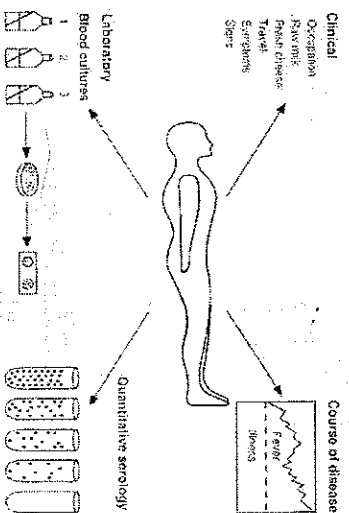
- Campioni: sangue, biopsie.
- Esame microscopico.
- Esame colturale: Emocoltura, crescita lenta (4-7gg) fino a 4 settimane.
- Agar sangue, colture bilistiche (emocoltura + terreno solido), CO2
- Ossidasi+, crescita in presenza di fucsina e ionina.
- Agglutinazione con antisieri.
- Esame sierologico: infezioni subcliniche, acute, croniche (IgM, IgG, IgA).
- Sieroconversione, Wright (agglutinazione)
- Reazione crociata tra le specie

Brucella melitensis

Epidemiologia:

- Asintomatiche negli animali
- abortus, infetta i bovini
- melitensis: capre e pecore
- suis: suini
- canis: cani, volpi e coyoti
- Infetta organi ricchi di eritritolo, uno zucchero metabolizzato da molti ceppi di *Brucella al posto del glicogeno*.
- Veterinari, Stalieri, Personale di laboratorio, Soggetti a rischio. Consumo di formaggi, latte contaminato

History and Physical Exam



Brucella melitensis

Clinica:

- Periodo di incubazione 7-21 gg
- Ascessi nel sito di inoculazione
- Batteriemia
- Cellule SRE: Milza, Fegato
- Forme acute, subacute, croniche
- Febbre intermittente
- Malesse, brividi, sudorazioni, affaticamento, malage, vertigini, perdita di peso, tosse non produttiva.
- Granulomi al fegato, milza, midollo osseo
- Sintomi gastroenterici: 70% dei pazienti, 1 asson osteocollitico 20-60%, sintomi respiratori 25%a manifestazioni cutanee, neurologiche e endocrinoendocrini.

Brucella melitensis

Treatment, Prevenzione e Controllo:

- Tetracicline, Doxiciclina, SXT.
- Gentamicina, Rifampicina, Streptomina
- Controllo del bestiame
- Vaccinare gli animali
- Consumo di latte pastorizzato

M27

Famiglia *Mycobacteriaceae*

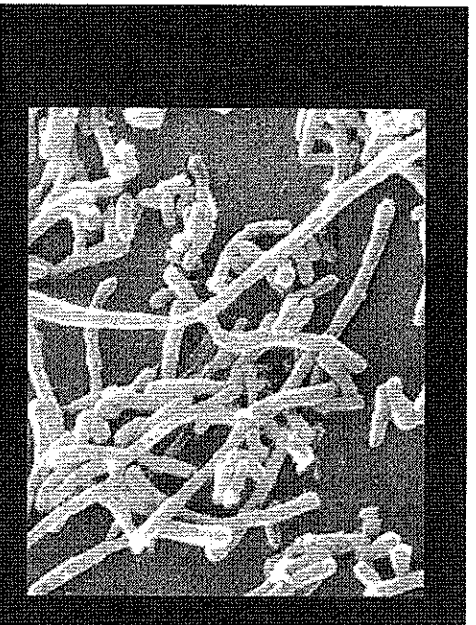
Genere *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Mycobacterium*

Genere *Corynebacterium*: microrganismi ubiquitari, colonizzano normalmente vari distretti del corpo umano tra cui nasofaringe e cute. Tutte le specie possono essere considerate come patogeni opportunistici, poche specie sono associate a malattia nell'uomo

Corynebacterium diphtheriae

dimensioni: 0,3-0,8 x 1,0-8,0 micrometri
il singolo batterio è un bacillo a forma di clava

Fermenta i carboidrati con produzione di acido lattico. La parete batterica contiene: arabinosio, galattosio, mannosio, acido *meso*-diamminopimelico. Inoltre può essere presente un 6,6'-diestere del trealosio contenente acidi corynemico e corynemico.



Patogenesi

produzione di fosfolipasi D
produzione di ureasi
produzione di neuraminidasi
sviluppo di resistenza agli antibiotici

Genere <i>Corynebacterium</i>	
Specie	Malattia
<i>C. ulcerans</i>	Faringite
<i>C. jeikeium</i>	Setticemie, infezioni opportunistiche
<i>C. urealyticum</i>	Infezioni tratto urinario, infezioni opportunistiche
<i>C. minutissimum</i>	Enterasma, infezioni opportunistiche

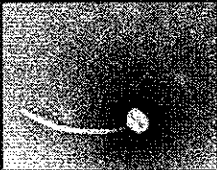
La patogenesi della difterite è basata su due eventi primari:

- 1) la capacità di un dato ceppo di *C. diphtheriae* di penetrare nella cavità nasofaringea e/o la cute
- 2) la capacità di produrre la

I meccanismi implicati nella colonizzazione sono poco chiari, anche se è dimostrato che *C. diphtheriae* produce neuraminidasi e che sulla superficie è presente il "fattore cordale" (6,6'-di-O-mycoloyl-α-D-trealosio).

Pertanto un ceppo avirulento di *C. diphtheriae* può essere convertito al fenotipo virulento in seguito ad infezione e lisogenizzazione da parte di un fago. Ciò può verificarsi sia *in situ* che *in vitro*.

Corynebacteriofago-beta

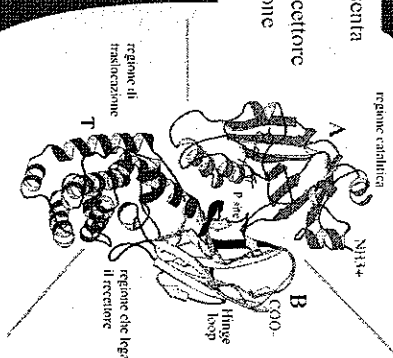


la tossina difterica ha un peso molecolare di 58.3 kDa ed è formata inizialmente da una singola catena polipeptidica di 535 aminoacidi, sono necessari 2 stadi perché il prodotto del gene venga secreto:

- 1) rottura proteolitica della sequenza principale della proteina tox durante la secrezione dalla cellula batterica
- 2) rottura della molecola della tossina in 2 polipeptidi (A e B) che rimangono attaccati tramite un ponte disolfuro.

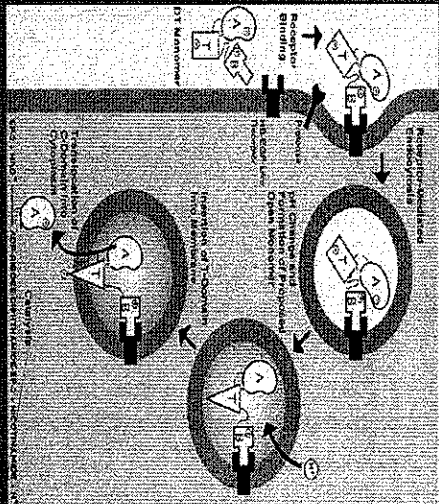
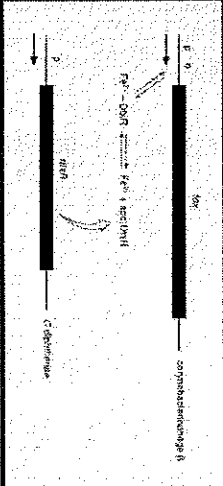
La tossina difterica presenta tre regioni distinte:

- 1) regione che lega il recettore
- 2) regione di traslocazione
- 3) regione catalitica



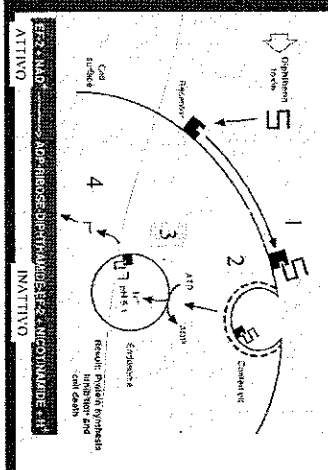
Il **RECELTTORE** per la tossina è il fattore di crescita epidermica che lega l'eparina, presente in molte cellule cardiache e nervose.

La produzione della tossina difterica è inversamente proporzionale alla concentrazione di ferro nel mezzo di coltura. Ciò è dovuto al fatto che la regolazione dell'espressione del gene *tox* è mediata da un repressore attivato dal ferro, che è codificato nel genoma di *C. diphtheriae*. L'espressione di *tox* dipende dallo stato fisiologico di *C. diphtheriae*. In condizioni in cui il ferro rappresenta il substrato limitante, esso si dissocia da **DtxR**, il gene *tox* viene depresso, e la tossina è sintetizzata e rilasciata nel terreno di coltura.



Mecanismo d'azione della tossina difterica

1. Legame della tossina al recettore
2. Internalizzazione per endocitosi
3. Dopo acidificazione dell'endosoma la regione di traslocazione si inserisce nella membrana della vescicola
4. La regione catalitica (A) passa nel citosol provocando inibizione della sintesi proteica



Epidemiologia

La difterite è considerata una malattia pediatrica. Colpisce gli adulti che da bambini non hanno eseguito una completa vaccinazione.

L'uomo è il solo serbatoio.

L'infezione è diffusa da portatori asintomatici di *C. diphtheriae* a livello della cute e/o dell'orofaringe.

La trasmissione avviene attraverso goccioline di Flugge o per contatto cutaneo

Difterite respiratoria

La difterite è di solito un'infezione del tratto respiratorio superiore ed è caratterizzata da febbre, gola infiammata, senso di malessere, faringite essudativa. L'essudato evolve in uno spesso strato di fibrina di colore grigio-verdastro detto *si* forma sul sito di infezione ed

è la risultante degli effetti combinati della
della produzione della
sostostante, e della
dell'ospite.

Il periodo di incubazione della difterite è di 2-6 giorni

L'essudato che forma la pseudomembrana (

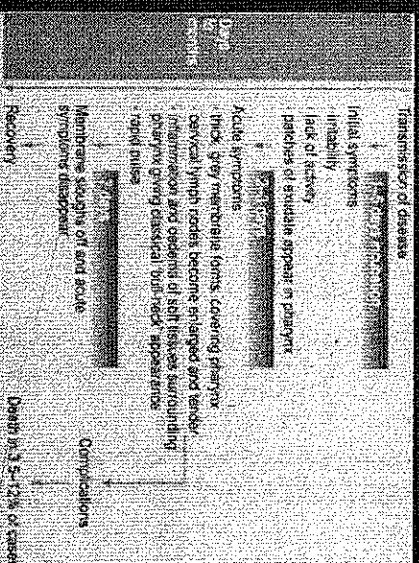
) ricopre

le tonsille, l'ugola, il palato, il nasofaringe, la laringe.

Il distacco della pseudomembrana provoca emorragie.

Le porzioni che si staccano vengono espettorate.

Complicazioni sono rappresentate da Croup e miocarditi.



Complications of diphtheria

- Asphyxiation due to obstruction of the airway by the membrane is the most common cause of fatality in diphtheria.
- Myocarditis due to toxic damage of the heart muscles occurs in 10-25% of cases. An early, severe form occurs 3-7 days after onset of symptoms and is usually fatal.
- Neurological toxicity occurs in around 20% of cases; local paralysis of the soft palate occurs within the first few days of the disease, progressing to peripheral neuritis by 10 days to 3 months after disease onset. Lasting nerve damage is rare.

Difterite cutanea

Si trasmette per contatto cutaneo con altre persone infette.

C. diphtheriae colonizza la superficie cutanea quindi penetra nel tessuto sottocutaneo attraverso lesioni della pelle.

Si sviluppa una **papula** che evolve in **ulcera** che si ricopre di una membrana grigia.

Possono verificarsi segni sistemici dovuti all'esotossina

Persone a rischio di contrarre infezioni da *Corynebacterium*:

Persone non vaccinate

Persone che vivono in aree urbane affollate

Bambini e adulti con scarsa immunità

Diagnosi di laboratorio

Campioni biologici: tamponi nasofaringei, gola (tamponi sterili di cotone o calico alginate)

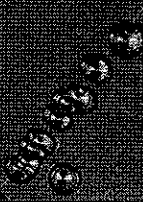
Poiché le lesioni sono spesso ricoperte dalla pseudomembrana è necessario esporre accuratamente la superficie prima di effettuare il tampone.

Per l'esame microscopico viene impiegata la colorazione di Gram e quella, specifica, di Gins e Albert



Per l'isolamento primario vengono impiegati terreni di coltura come il terreno di *Loeffler-Jensen*, l'agar tellurito di *Loeffler-Jensen* o l'agar

Le colonie sono grigio-nere.



Molti ceppi richiedono acido nicotinico e pantotemico.

Per la produzione della esotossina in vitro il terreno deve essere privo di ferro.

C. diphtheriae può essere identificato come biotipo o sulla base della fermentazione dei carboidrati, della morfologia della colonia e del tipo di emolisi in agar sangue

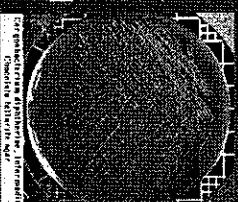
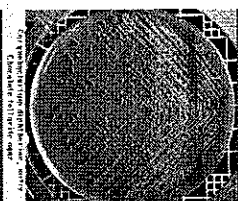
TABLE 3-2: Biochemical Properties Used in Differentiating *Corynebacterium* Species Isolated from the Human Oropharynx and Nasopharynx

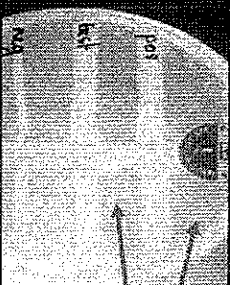
Species	Glucose	Galactose	Arabinose	Glycerol	Inositol	Sucrose	Maltose	Starch	Gelatin
<i>C. diphtheriae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. jeikeium</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. pseudotuberculosis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. ulcerans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. strain</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

C. diphtheriae biotipo

biotipo

biotipo





Bande di precipitato

L'immunizzazione con il tossoide difterico è molto efficace (circa il 97% di protezione)

Il tossoide difterico si ottiene inattivando la tossina con formaldeide a 37° C in ambiente leggermente alcalino. La corretta vaccinazione prevede 3 dosi, a partire dal II mese di vita, distanziate di 4-8 settimane, seguite dalla quarta dose dopo 1 anno dalla terza.

Il tossoide difterico è uno dei componenti del vaccino DPT (difterie, pertosse, tetano).

Il (inoculazione intradermica di piccolissime quantità di tossina) è stato usato per molti anni per saggiare l'immunità verso la tossina difterica. Attualmente sono preferibili test sierologici per dimostrare la presenza di anticorpi specifici verso la tossina.

Penicillina o Eritromicina.

I pazienti con difterite devono essere trattati rapidamente con antitossina neutralizzante.

[illegible]

Single and multichannel signal processing.
 Volume 10 to the series *Handbook of acoustical measurement and analysis* edited by W. M. M. Jong and J. H. van der Burgh. 1987. 198 pp. 100 illus. 19 cm. Dfl. 120.00. ISBN 0-89603-155-2.

1. The first part of the paper discusses the importance of the study of the history of the United States. It is argued that the study of the history of the United States is essential for a full understanding of the country and its people. The paper then goes on to discuss the various methods used by historians to study the past, including the use of primary and secondary sources, and the importance of critical thinking in the analysis of these sources.

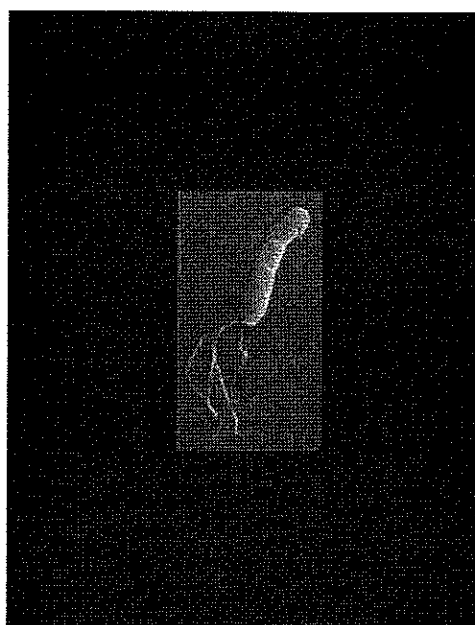
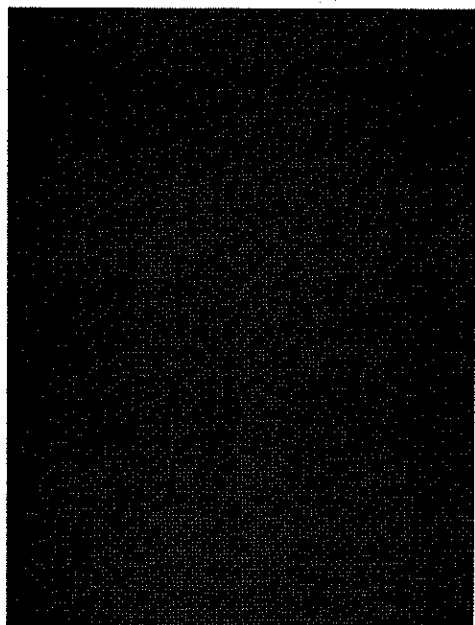
2. The second part of the paper discusses the role of the federal government in the development of the United States. It is argued that the federal government has played a central role in the development of the country, and that its actions have shaped the course of American history. The paper then goes on to discuss the various policies and programs of the federal government, and the impact of these policies and programs on the country and its people.

3. The third part of the paper discusses the role of the states in the development of the United States. It is argued that the states have played a central role in the development of the country, and that their actions have shaped the course of American history. The paper then goes on to discuss the various policies and programs of the states, and the impact of these policies and programs on the country and its people.

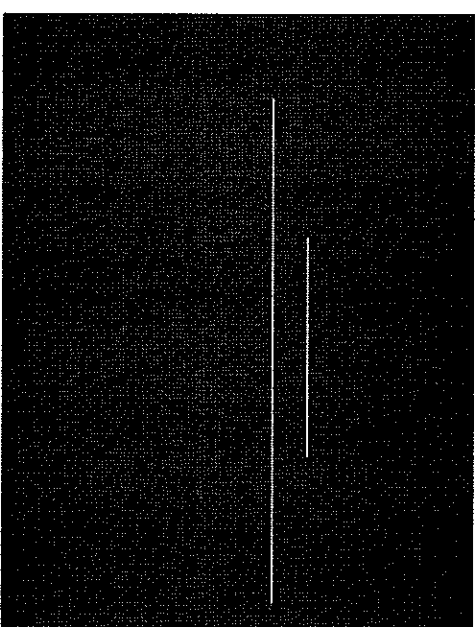
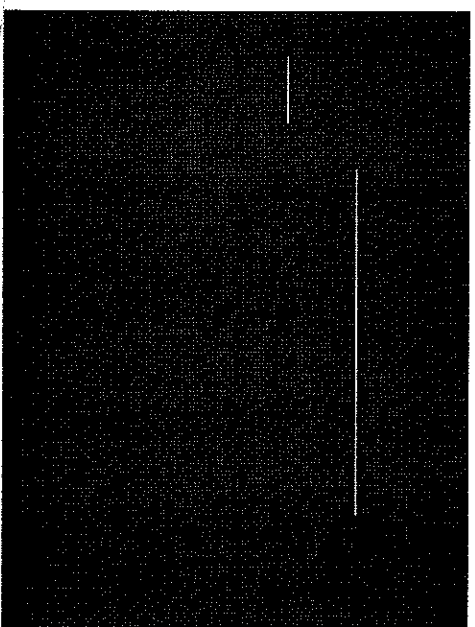
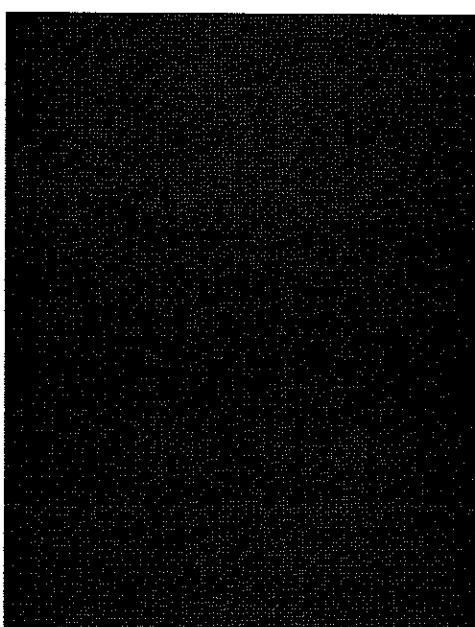
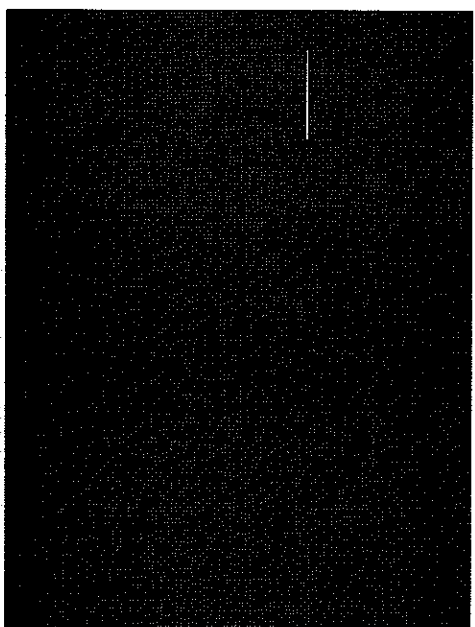
4. The fourth part of the paper discusses the role of the courts in the development of the United States. It is argued that the courts have played a central role in the development of the country, and that their actions have shaped the course of American history. The paper then goes on to discuss the various policies and programs of the courts, and the impact of these policies and programs on the country and its people.

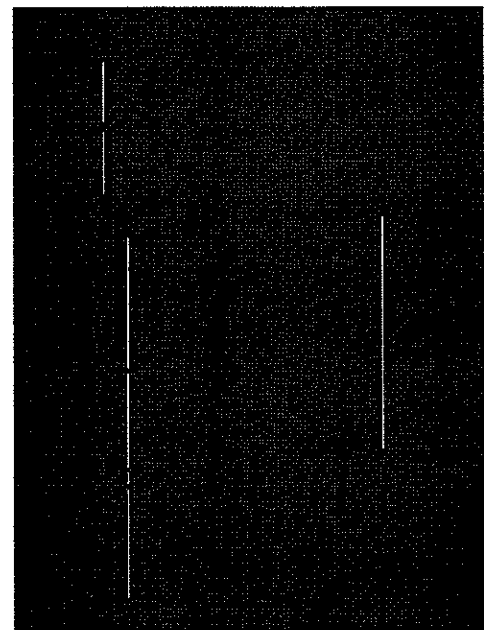
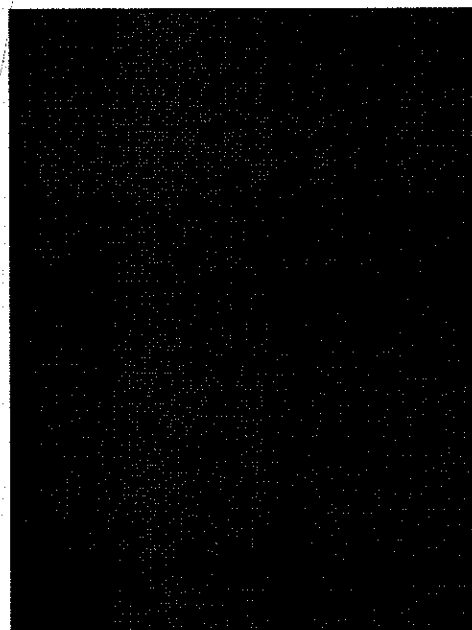
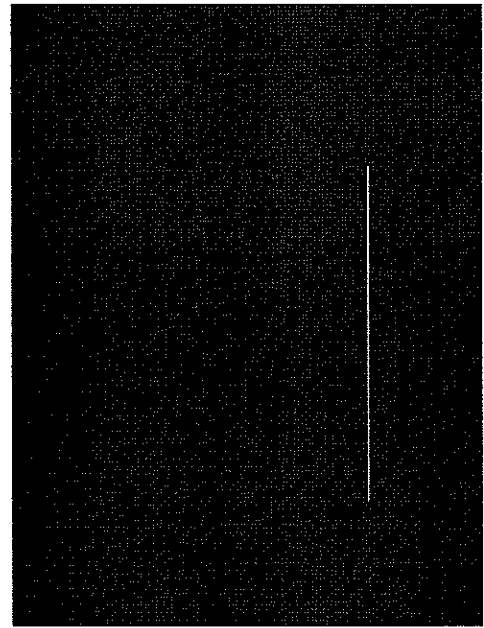
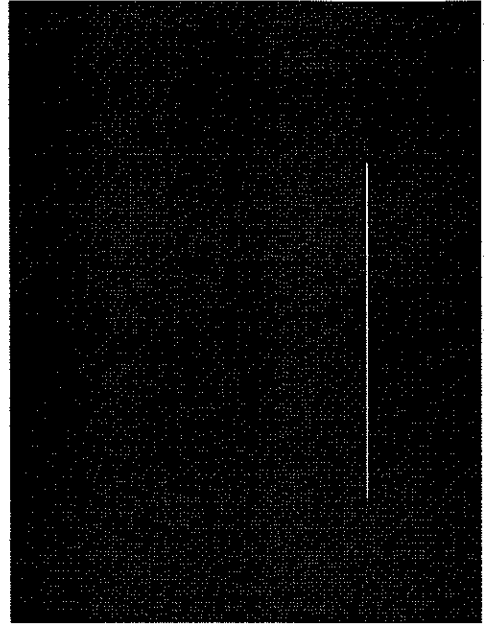
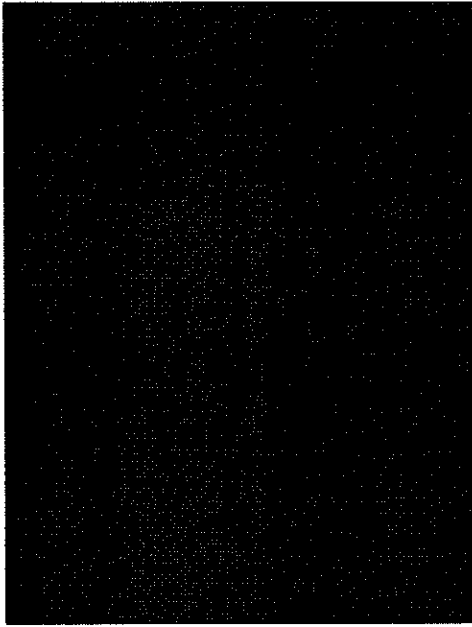
5. The fifth part of the paper discusses the role of the people in the development of the United States. It is argued that the people have played a central role in the development of the country, and that their actions have shaped the course of American history. The paper then goes on to discuss the various policies and programs of the people, and the impact of these policies and programs on the country and its people.

6. The sixth part of the paper discusses the role of the future in the development of the United States. It is argued that the future has played a central role in the development of the country, and that its actions have shaped the course of American history. The paper then goes on to discuss the various policies and programs of the future, and the impact of these policies and programs on the country and its people.

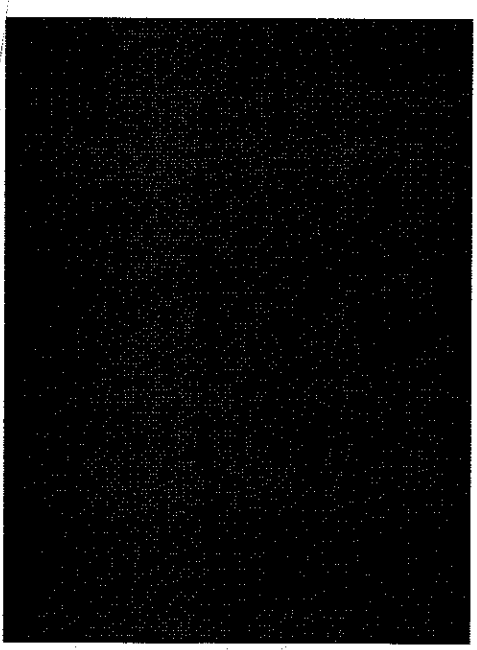
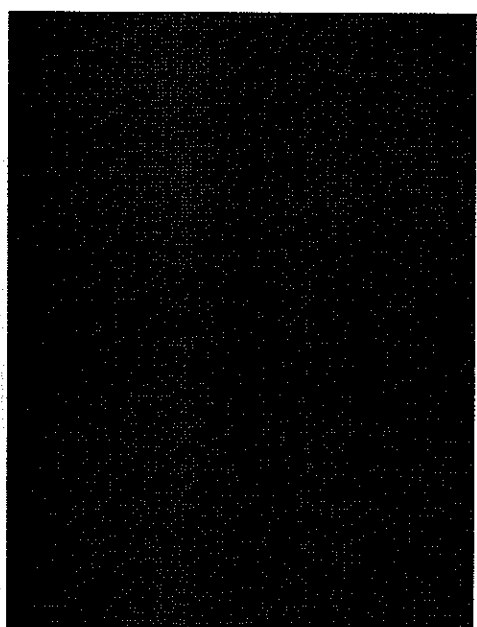
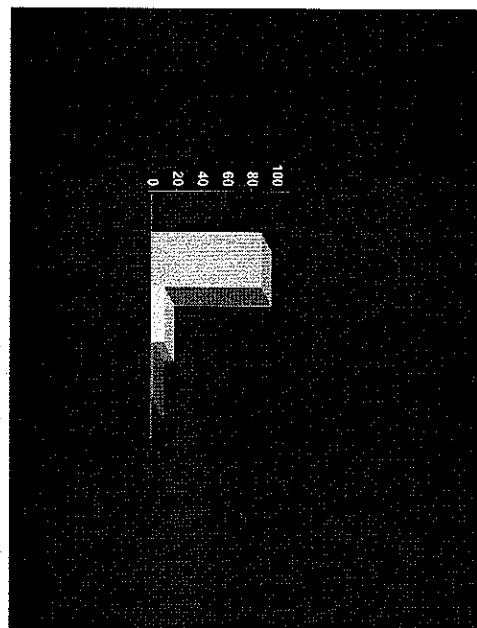
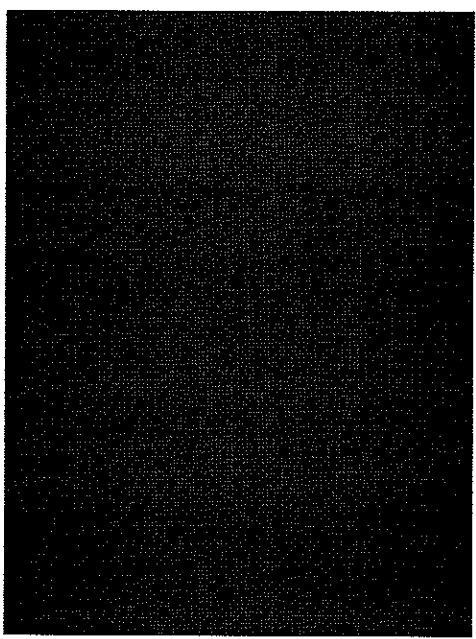
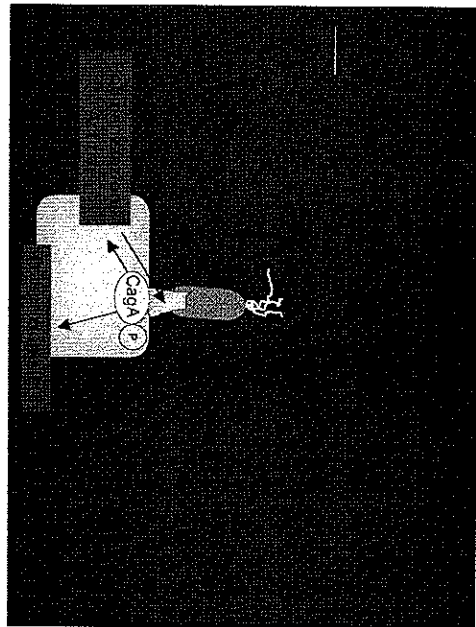
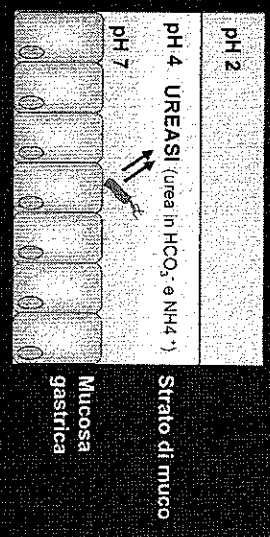


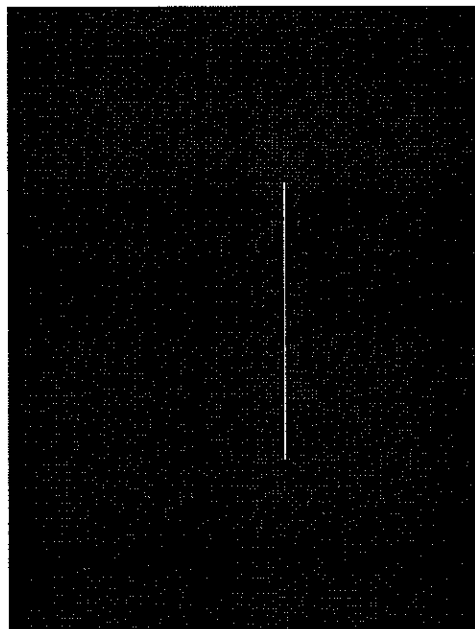
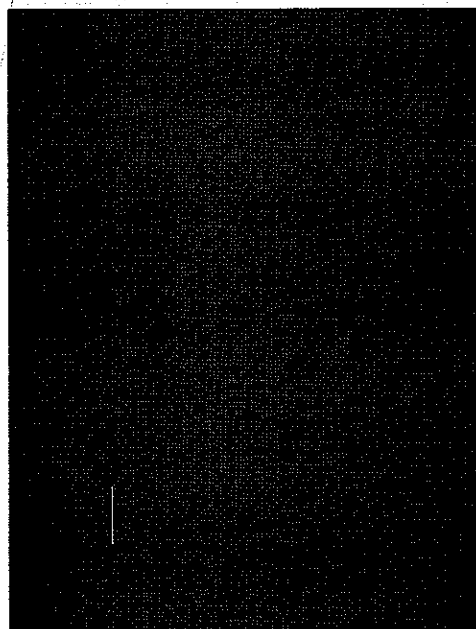
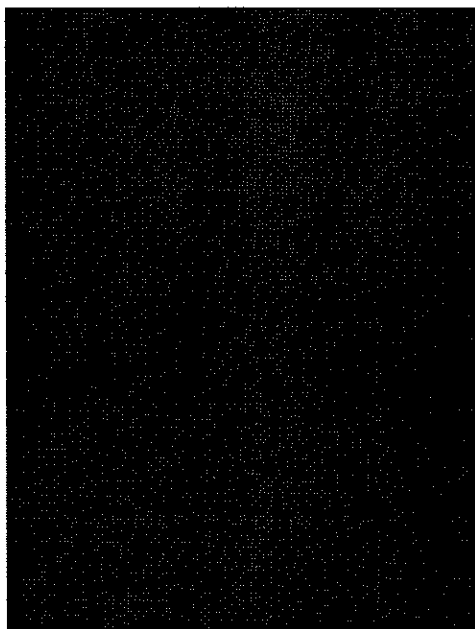
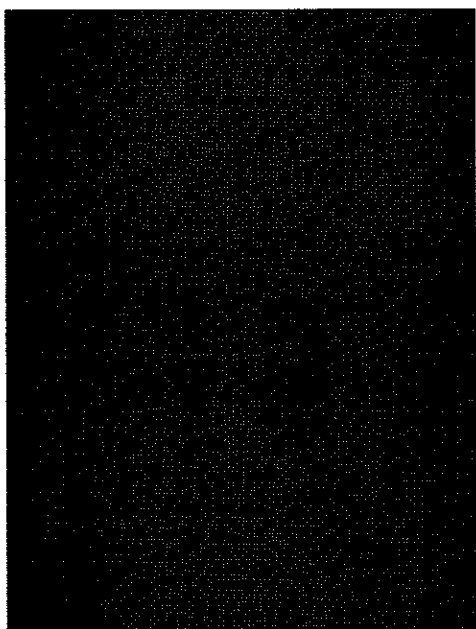
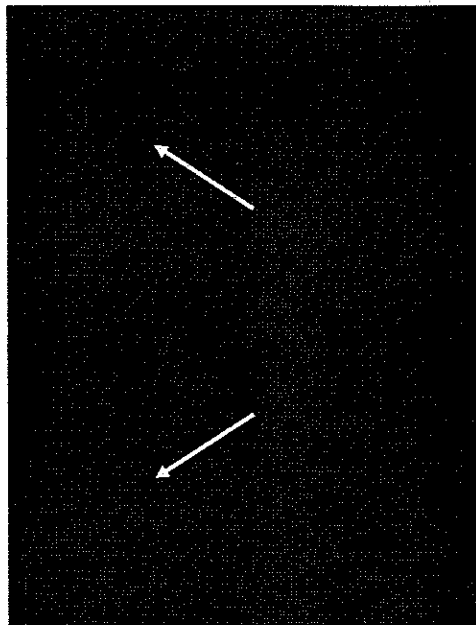
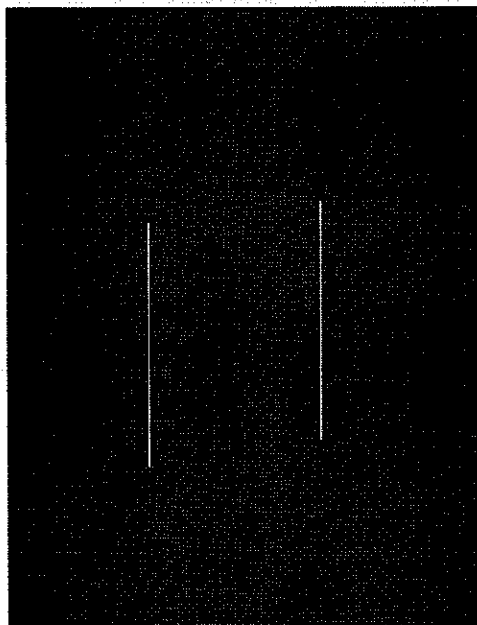
M28

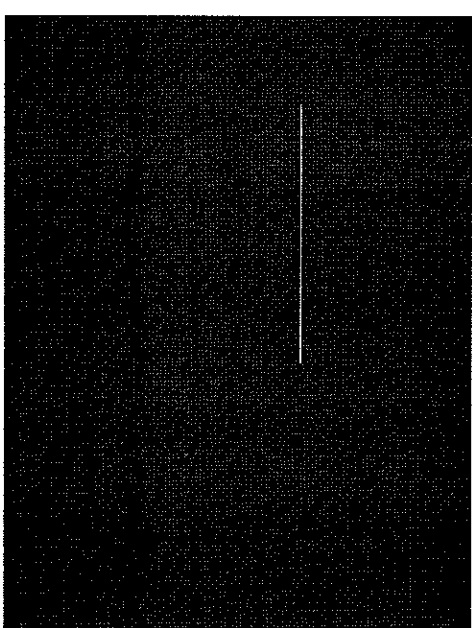
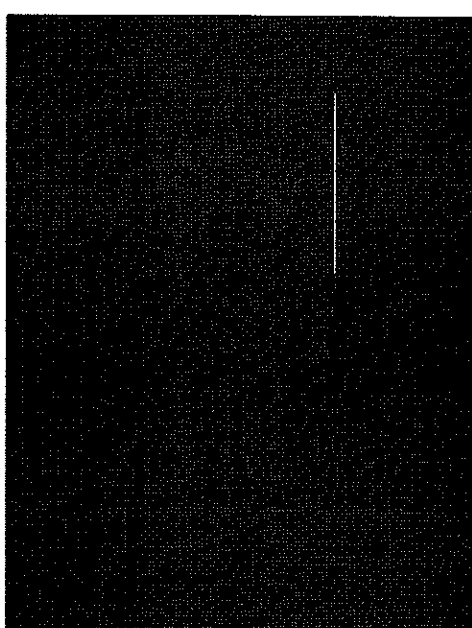
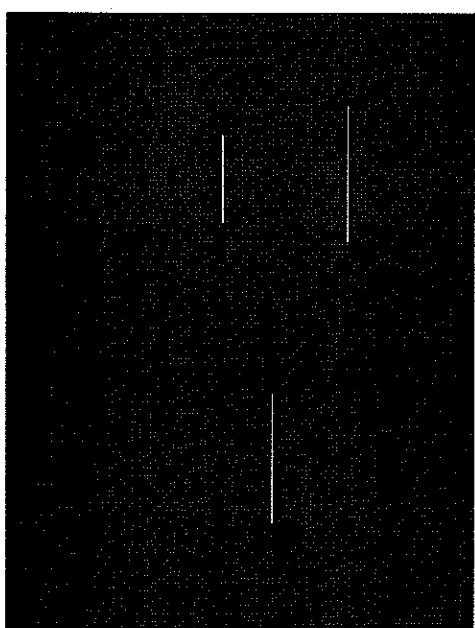
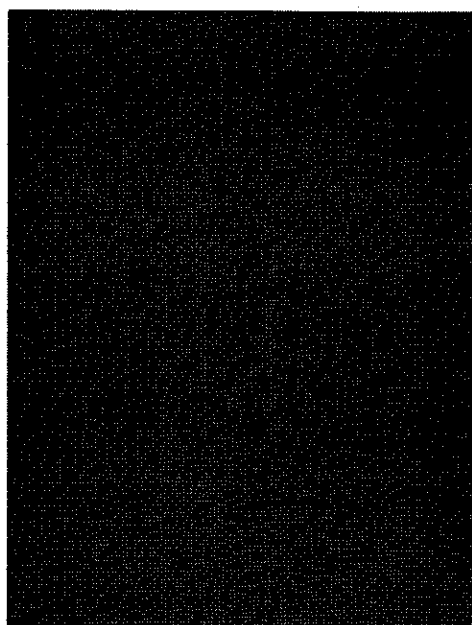
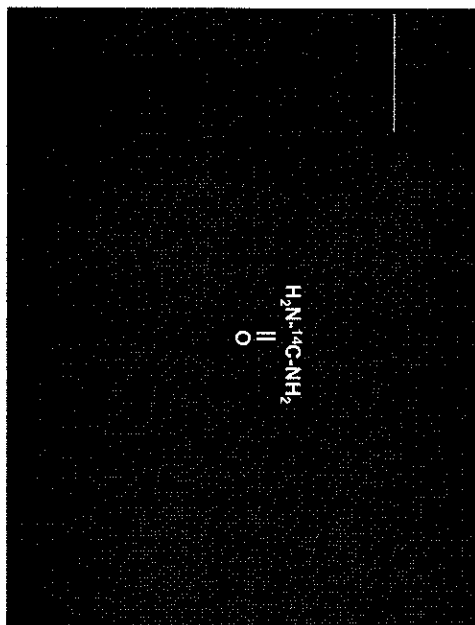




PATOGENESI







Handwritten text in the top left column, appearing as a list or series of notes.

Handwritten text in the top right column, appearing as a list or series of notes.

Handwritten text in the middle left column, appearing as a list or series of notes.

Handwritten text in the middle right column, appearing as a list or series of notes.

Handwritten text in the bottom left column, appearing as a list or series of notes.

Handwritten text in the bottom right column, appearing as a list or series of notes.

M28

Vibrio cholerae

- Responsabile del Colera
- Bacilli: Gram-
- Ossidasi+
- Monotrichi, 1 flagello
- Anaerobi facoltativi, asporigeni, acapsulati
- 34 specie (11 umane)
- **Tre importanti: V. cholerae, parahemolyticus, vulnificus**
- T° di crescita 18-37°C
- pH alcalino, ossidasi+



Vibrio cholerae

- 2 biotipi: O1, O139 responsabili del colera classico.
- Biotipo el tor e Vibrio classico
- O1 e O139 : possono produrre tossina colerica e causare pandemie ed epidemie

Vibrio cholerae

- - 6 gruppi in base all'Ag O (O1-O139)
Colera classico
- - 2 biotipi El tor, ed il Vibrio classico
- - 3 sierotipi : Ogawa A,B
Inaba A,C
Hikojima A,B,C

Fattori di virulenza del Vibrio cholerae

- Tossina colerica : Ipersecrezione di elettroliti e acqua.
- Pili, CFA : Adesine
- Proteasi-mucinasi
- zot : esotossine
- Enterotossina accessoria del colera : esotossine
- Flagelli : movimento
- Siderofori : sequestro del ferro

Vibrio cholerae

- **Patogenesi ed Immunità:**
- Presenza di geni cromosomici multipli coinvolti nella virulenza di V.cholerae O1.
- Produce 2 citotossine ctxA e ctxB
- presenza di pili, tossina tcp
- - acf fattori di colonizzazione
- - hap' gene per l'emoagglutinazione/ proteasi
- - zot: Tossina zona occludens
- - ace: (enterotossina colerica accessoria)
- Produzione di una enterotossina (colerigene).

Persone a rischio di contrarre l'infezione da V. cholerae

- Persone che vivono in comunità con scarsa igiene.
- Persone che consumano frutti di mare, ostriche, mitili.

Vibrio cholerae

- Enterotossina : coleragene
- Consta di una frazione tossica (A1 e A2)
- 5 frazioni B (carrier e legame con il recettore)
- Recettore per il GM1 presente sulle cellule epiteliali dell'intestino tenue.
- **AMPc che aumenta**
- Liberazione di ioni sodio, potassio, bicarbonati
- 1 litro di acqua all' ora
- germe poco invasivo, patogenicità legata alla tossina

Epidemiologia del Vibrio cholerae

- Trasmissione: batteri che vivono in ambiente marino , frutti di mare
- Ceppo O139 Bengala
- Portatori asintomatici come sorgente d'acqua e alimenti contaminati
- Dose d'inoculo basso in pazienti con ridotta acidità gastrica.

Vibrio cholerae

- - Portatore umano
- - Crostacei, frutti di mare
- - Acqua contaminata
- - Alimenti contaminati
- - In soggetti con acloridria, ipocloridria la carica infettante si riduce notevolmente da 10^{10} a 10^3 - 10^5
- - Mesi caldi, poca igiene

Vibrio cholerae

- **Clinici:**
- - Da una colonizzazione asintomatica ad una lieve diarrea che può aggravarsi fino ad essere fatale.
- - Nausea, vomito, diarrea acquosa
- - Periodo d'incubazione 2-3 gg
- - Feci risiformi (muco nelle feci)
- - Disidratazione, acidosi metabolica (Perdita di bicarbonati), vomito
- - Ipocaliemia
- - Shock ipovolemico (perdita di potassio)
- - Aritmia cardiaca, disturbi renali
- - Collasso cardiocircolatorio
- - Mortalità del 60% in pazienti non trattati, in trattati meno dell' 1%.

Diagnosi di Vibrio cholerae

- Feci risiformi, acquose
- Bacilli Gram-
- Diametro di 0,5-3 micron
- Curvati, osservabili in campo oscuro
- AS, MCA, Monsur, TCBS, pH 9-11
- Identificazione biochimica
- Identificazione sierologica con antisieri polyvalenti, agglutinazione

Prevenzione Trattamento e Controllo del Colera

- Reintrodurre fluidi ed elettroliti
- Terapia antibiotica: riduce il carico batterico e quindi la produzione di esotossina.
- Doxiciclina, SXT (bambini), Furazolidone (Donne in gravidanza).
- Controllo delle condizioni igieniche
- Vaccini a germi uccisi
- Profilassi con tetracicline

- Bacillo Gram negativo
- Anaerobio facoltativo
- 16 specie di cui 11 patogene per l'uomo.
- Sono ubiquitari nelle acque dolci e salmastre
- Le malattie associate sono: gastroenterite e le infezioni di ferite.
- La gastroenterite si presenta dopo ingestione di acqua e cibo contaminato, mentre le infezioni delle ferite sono causate dall'esposizione di queste ad acqua contaminata.

- **Fattori di virulenza dell'*Aeromonas* sono:**
 - endotossina, emolisine, enterotossine, proteasi, siderofori, e fattori di adesione.
 - Le specie di *Aeromonas* causano:
 - 1) una malattia sistemica opportunista in pazienti immunocompromessi.
 - 2) diarrea nelle persone sane
 - 3) infezioni di ferite

- La gastroenterite nei bambini è acuta e grave, mentre gli adulti tendono a presentare diarrea cronica. Nelle feci dei pazienti con gastroenterite grave sono presenti sangue e leucociti.
- La diarrea acuta ha una risoluzione spontanea. Terapia nelle diarre croniche con gentamicina, SXT- trimethoprim e cloramfenicolo.

- Bacilli Gram negativi.
- Anaerobi facoltativi, ossidasi positivi, flagelli polari multipli che si differenziano dall'*Aeromonas* per reazioni biochimiche.
- Habitat. Acque dolci ed estuari
- Contagio per ingestione di acqua, di pesce o per contatto con rettili e anfibi.
- Causa una gastroenterite e risoluzione spontanea che si manifesta entro 48 ore dall'esposizione al microorganismo.
- Il microorganismo è sensibile al cloramfenicolo, alle cefalosporine, all'imipenem, al Bactrim e ai fluorochinoloni.

1730

Famiglia: Bacillaceae

genere *Bacillus*

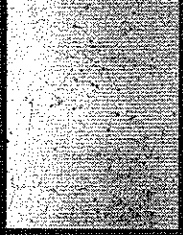
Clostridium perfringens

Clostridium tetani

Clostridium botulinum

Clostridium difficile

- Gram+ (esistono specie Gram-)
- ubiquitari
- anaerobi stretti
- sporigeni
- presenti nel suolo, nell'acqua, nel tratto GI dell'uomo e degli animali



genere *Clostridium*

- Il potere patogeno dei clostridi è attribuito a fattori come:
 - 1) capacità di sopravvivere in condizioni ambientali avverse mediante al formazione di spore.
 - 2) Rapidità di crescita in ambienti ricchi di nutrienti e privi di ossigeno.
 - 3) Capacità di produrre numerose tossine solitiche, enterotossine e neurotossine.

Clostridium perfringens

E' uno dei rari clostridi immobili ed è distinto in 5 tipi (da A ad E).
 Il tipo A è responsabile della maggior parte delle infezioni nell'uomo.

Patogenesi e immunità:

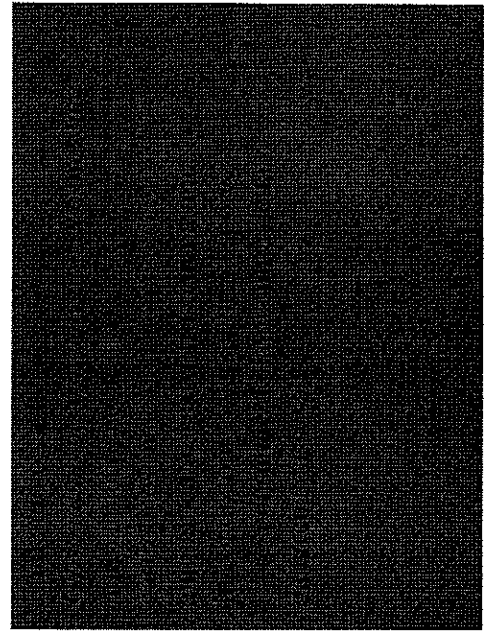
La *C. perfringens* è prodotta da tutti i ceppi di *Clostridium perfringens* ed è una fosfolipasi C (lecitinasi) che lisa eritrociti, leucociti, cellule endoteliali. Ciò provoca aumento della permeabilità vascolare, emolisi, sanguinamento e distruzione dei tessuti (come avviene nella mionecrosi) ossa, epatica ed infuzioni cardiache (bradicardia, ipotensione).

La *C. perfringens* è responsabile di lesioni necrotiche (enteriti necrotizzanti).

La *C. perfringens* è una protossina attivata dalla tripsina e provoca aumento della permeabilità vascolare della parete gastroenterica.

La *C. perfringens* è responsabile di attività necrotica ed aumenta la permeabilità vascolare.

La *C. perfringens* può inserirsi nella membrana cellulare e modificare la permeabilità (citotossica ed enterotossica); gli effetti enterotossici sono dovuti ad ingestione di un elevato numero di microrganismi.



- Clinica:
- le infezioni dei tessuti molli si dividono in:
 - 1) Cellulite (con formazione di gas nei tessuti molli)
 - 2) fascite o miosite suppurativa (accumulo di pus nei fasci muscolari, ma dall'assenza di necrosi muscolare e sintomi sistemici)
 - 3) mionecrosi o gangrena gassosa

- Mionecrosi o gangrena gassosa:

- L'inizio della malattia, caratterizzato da intenso dolore, si sviluppa dopo che i clostridi penetrano nella cute attraverso un trauma. La mancanza di ossigenazione determina abbassamento del potenziale di ossidoriduzione permettendo la crescita dei clostridi anaerobi.
- Dopo circa una settimana si manifestano necrosi muscolare, danno renale, shock e spesso morte del paziente. L'esame macroscopico dei muscoli rivela la presenza di tessuto necrotico devitalizzato e di gas nei tessuti.
- L'attività metabolica del clostridio è la causa della necrosi associata a produzione di gas (gangrena gassosa). All'esame microscopico si osservano bacilli Gram+ rettangolari, mentre sono assenti cellule della risposta infiammatoria. Le tossine dei clostridi provocano una estesa emolisi e sanguinamento.

- Intossicazione alimentare da clostridi:

- È caratterizzata 1) da un breve periodo d'incubazione (8-24 ore); 2) da manifestazioni cliniche che comprendono crampi addominali e diarrea acquosa in assenza di febbre, nausea o vomito; 3) da un decorso clinico inferiore alle 24 ore.
- La malattia deriva dall'ingestione di prodotti a base di carne contaminata da un gran n° di *C. perfringens* di tipo A (da 10^6 a 10^9 germi). Il raffreddamento del cibo dopo la preparazione previene la produzione di enterotossina. Alternativamente, il riscaldamento del cibo può distruggere la tossina.

- Enterite necrotizzante:

- È un processo di necrosi acuto, raro, che si verifica nel digiuno, caratterizzato da dolori addominali, diarrea sanguinolenta, shock e peritonite. La mortalità nei pazienti infetti raggiunge il 30%.
- **Responsabile è il *C. perfringens* di tipo C**, produttore della tossina beta. Papuaia e Nuova Guinea sono le zone dove è più comune l'enterite. Fattori di rischio sono l'esposizione a un gran n° di germi e la malnutrizione (con perdita dell'attività protettiva che inattiva la enterotossina).
- **Setticemia:** La presenza del *C. perfringens* nell'enoculture è allarmante.

- Diagnosi di laboratorio:

- La diagnosi di laboratorio serve solo come conferma. Al microscopio sono bacilli gram positivi, in assenza di PMN.
- Esame colturale in anaerobiosi.
- Test immunologici per l'identificazione della enterotossina in campioni fecali.

- Terapia

- le infezioni sistemiche come la miosite suppurativa e la mionecrosi devono essere immediatamente trattate chirurgicamente con penicillina ad alti dosaggi. La mortalità varia dal 40 al 100%.

Clostridium tetani

bacillo di piccole dimensioni
mobile
sporigeno
acapsulato
Gram + (a volte Gram -)

le spore sono in "posizione terminale, rotonde (basta a "mazza di tamburo")

A differenza di altri clostridi, *C. tetani* cresce difficilmente in laboratorio anche perché, come stretto anaerobio, non tollera la presenza di ossigeno



C. tetani produce due tossine:

- 1) TETANOLISINA
- 2) TETANOSPASMINA

: è una emolisina ossigeno-labile analoga alla streptolisina O

: è una ed è responsabile delle manifestazioni cliniche del tetano. E' prodotta dalla cellula durante la fase stazionaria.

E' codificata in un plasmide.

E' prodotta come singola molecola (150 KDa) che viene scissa da proteasi

in due subunità peptidiche:

subunità leggera (catena A) e subunità pesante (catena B) tenute insieme da un ponte disolfuro.

La catena B si lega con l'estremità -COOH terminale ad un recettore sulla superficie dei neuroni (ganglioside GM2).

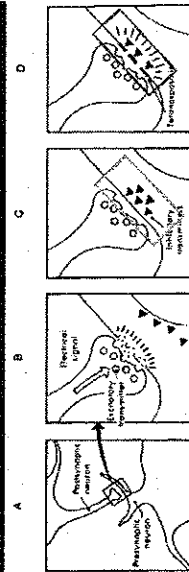
La catena A, che è una zinco-endopeptidasi, viene internalizzata e risale dalle terminazioni periferiche al SNC tramite trasporto assonale retrogrado.

La tetanospasmina viene rilasciata dai dendriti postsinaptici, attraverso lo spazio giunzionale della sinapsi, e va a localizzarsi a livello delle vescicole delle terminazioni nervose presinaptiche.

A livello sinaptico, la tetanospasmina blocca il rilascio dei neurotrasmettitori come il GABA (acido gamma-amminobutirrico)

e la glicina delle sinapsi inibitorie, determinando una PARALISI SPASTICA.

Il legame della tossina è irreversibile per cui la guarigione dipende dal tempo necessario alla formazione di nuove terminazioni assoniche.



A. la trasmissione nervosa è regolata dall'equilibrio tra neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori. B. i neurotrasmettitori inibitori (GABA, glicina) prevengono la depolarizzazione della membrana postsinaptica e la conduzione del segnale elettrico. C. la Tetanospasmina non interferisce con la produzione del GABA o della glicina, ma con il loro rilascio (attività presinaptica). D. In assenza di neurotrasmettitori inibitori, l'eccitazione degli assoni non viene contrastata.

Patogenesi

Come accade nelle altre infezioni da *Clostridium*, l'evento iniziale nel tetano è rappresentato da un trauma, seguito dalla contaminazione accidentale della ferita con *C. tetani*.

Dopo la germinazione, il microrganismo non è invasivo e , dove la cellula vegetativa elabora la tossina letale. Il periodo di incubazione dalla ferita alla comparsa dei sintomi varia da alcuni giorni a diverse settimane a seconda della dose infettante e del sito di infezione.

Il tetano può essere

Nel (detto discendente), tutta la tossina prodotta non può essere assorbita dalle terminazioni nervose locali e quindi passa nel sangue e nella linfa ed è assorbito successivamente dai nervi motori. I centri più suscettibili sono a livello di testa e collo ed i primi sintomi sono rappresentati dal trisma con spasmo muscolare discendente dal collo al tronco ed agli arti. Le vie respiratorie superiori possono ostruirsi provocando difficoltà respiratorie.

Stimoli ambientali possono iniziare lo spasmo.

Nella del tetano (detta ascendente), la tossina viaggia lungo la via neuronale (nervi periferici) e le manifestazioni sono limitate alle aree di danno primario. Il tetano localizzato si manifesta spesso in persone vaccinate in modo inadeguato e, di solito, si risolve spontaneamente.

Altre forme di tetano sono la (interessa la testa, implica i nervi cranici) e la (si deve al taglio del cordone ombelicale con bisturi infetti)

Clostridium tetani

Diagnosi:

Esame microscopico: non praticabile sul campione biologico

Cultura in anaerobiosi: a lenta crescita e difficile

PROVA BIOLOGICA: La dimostrazione della presenza della tossina nelle feci o nel siero può essere effettuata mediante prova biologica nel topolino (test di neutralizzazione in vivo)

Clostridium botulinum

- E' suddiviso in 4 gruppi (I e IV) sulla base del tipo di tossina prodotta e della sua attività proteolitica.

I ceppi I e II sono responsabili della maggior parte della patologia nell'uomo

Esistono 7 tossine distinte antigenicamente (A, B, C, alta, D, E, F, G)

I tipi A, B, E, F sono associati alla patologia nell'uomo.

Patogenesi:

La tossina botulinica è simile alla tossina tetanica.

La proteina intera ha un peso molecolare di 150 KDa ed è formata da 2 o più subunità (A-B)

La subunità A è

Le parti B -non tossiche- proteggono la neurotossina dall'inattivazione da parte degli acidi dallo stomaco

- esiste anche una tossina dimerica che altera la permeabilità vascolare.

Clostridium tetani

Trattamento e controllo

- terapia di supporto

- pulizia delle ferite

- somministrazione di Penicillina, Metronidazolo

- somministrazione di siero antitetanico

Misura preventiva: vaccinazione con vaccino anattossico (tossoidi tetanici: 3 dosi + dose booster ogni 10 anni)

TOSSINA BOTULINICA

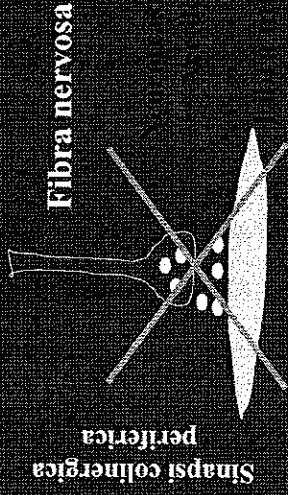


BOTULISMO INTOSSICAZIONE BOTULINICA

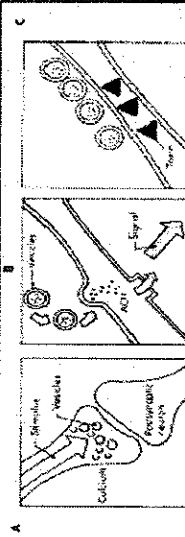
paralisi flaccida acuta, afebrile,
simmetrica, discendente, ad inizio bulbare

Dose letale :

Per via endovenosa o intramuscolare	0.09 - 0.15 µg
Per via inalatoria	0.7 - 0.9 µg
Per via orale	70 µg



La tossina botulinica provoca paralisi flaccida
bloccando il rilascio di acetilcolina



Clostridium botulinum produce una endopeptidasi che
Come risultato si ha paralisi muscolare. La tossina
botulinica, come la tossina tetanica, scinde la
sinaptobrevina interferendo così
con la formazione delle vescicole sinaptiche.

Forme di botulismo

(forma classica)

associato al consumo di miele
contaminato da spore botuliniche
contaminate per presenza di
spore nel suolo, acqua, alimenti conservati in casa

• Epidemiologia:

- Botulismo alimentare**, 50 casi di botulismo
all'anno dovuti a cibi inscatolati in casa (tossine
di tipo A e E); consumo di pesce surgelato (tipo
E).
- Botulismo infantile** 100 casi ogni anno, ed è
stato associato al consumo di cibo in particolare
miele contaminato con le spore del botulino.

- Periodo d'incubazione dopo consumo di alimenti: 1-2 giorni
- Sintomi:
 - Vertigini, debolezza
 - Visione doppia, pupille dilatate (effetti anticolinergici della tossina)
 - Bocca secca, costipazione
 - Dolori addominali, febbre assente
 - Debolezza dei muscoli periferici
 - Sviluppo di malattie progressive (paralisi flaccide)
 - Morte per paralisi respiratoria

La mortalità si è ridotta dal 70% al 10% mediante l'impiego di cure supportive come nella cura di complicazioni respiratorie



Insaccati



Conservate fatte in casa



Alimenti in scatola

Produzione in vivo della tossina nella ferita
Periodo d'incubazione di 4 giorni
Sintomi gastrointestinali

Bambini di 1-6 mesi

Colonizzazione del tratto gastrointestinale e produzione di neurotossina.

Costipazione

Paralisi flaccida

Arresto respiratorio

Mortalità intorno all'1-2%

Diagnosi di botulismo.

- La diagnosi clinica è confermata dall'isolamento culturale o dalla dimostrazione della presenza di tossina.
- Per isolare *Clostridium botulinum* in campioni contaminati, occorre riscaldare il materiale per 10' ad 80°C per uccidere le forme vegetative.
- La dimostrazione della presenza della tossina nelle feci o nel siero può essere effettuata mediante prova biologica nel topolino (test di neutralizzazione in vivo)

Clostridium botulinum

Trattamento e Controllo:

- Supporto ventilatorio adeguato
- Eliminazione del germe dal tratto GI .Lavaggio gastrico
- Terapia con penicillina, metronidazolo
- Uso di antisieri trivalenti (A,B,E)
- Distruzione delle spore nei prodotti alimentari
- Distruzione della tossina preformata (80°C x 20')
- Non dare miele ai bambini di 1 anno di età.

Clostridium difficile

Malattie associate alla somministrazione indiscriminata di antibiotici:

- Colonizzazione asintomatica
- Diarrea autolimitante
- Colite pseudomembranosa

Trasmissione:

Le infezioni endogene hanno origine dopo trattamento con antibiotici che provoca alterazione della popolazione microbica gastrointestinale residente con prevalere di *C. difficile*. Le infezioni esogene si trasmettono da persona a persona soprattutto negli ospedali. Le spore possono rimanere infettive per più settimane o mesi.

Soggetti a rischio:

- Pazienti ricoverati che ricevono trattamento antibiotico (beta-lattamici e clindamicina)
- Soggetti non ospedalizzati in cui la somministrazione prolungata di antibiotici provoca alterazione della popolazione microbica gastrointestinale con conseguente abbondante moltiplicazione di *C. difficile*.

Clostridium difficile

Patogenesi:

Produzione di 2 tossine:

Fattori d'adesione (adesine)

Ialuronidasi

Formazione di spore

Clostridium difficile

Chemiotattica per i PVN nell'ileo

Provoca rilascio di citochine, ipersecrezione di fluidi e necrosi emorragica

Provoca depolimerizzazione dell'actina, distruzione del citoscheletro cellulare

Fattori d'adesione: mediano il legame alle cellule del colon umano.

Ialuronidasi: ha attività citolitica.

Spore: permette la sopravvivenza per mesi in ambiente ospedaliero.

Clinica:

Fa parte della flora normale intestinale in un piccolo numero di individui sani e di pazienti ricoverati.

La malattia insorge nei pazienti trattati con antibiotici poiché questi agenti alterano la normale flora commensale permettendo la sovracrescita di questi germi resistenti, o rendendo i pazienti più suscettibili all'acquisizione esogena di *C. difficile*.

La malattia insorge se il microorganismo prolifera nel colon e produce in questa sede le sue tossine.

Clostridium difficile

Prevenzione Trattamento e Controllo:

Ampicillina, Metronidazolo, Vancomicina

(riattivazione del 20-30% dopo terapia antibiotica)

Prevenzione in aree ospedaliere: le spore sono la sorgente delle infezioni.

1. The first part of the paper discusses the importance of the study and the objectives of the research. It also provides a brief overview of the methodology used in the study.

2. The second part of the paper presents the results of the study. It includes a detailed description of the data collected and the analysis performed. The results are presented in a clear and concise manner, using tables and figures where appropriate.

3. The third part of the paper discusses the implications of the study. It highlights the key findings and their significance for the field of study. It also provides recommendations for future research and practice.

4. The fourth part of the paper concludes the study. It summarizes the main findings and reiterates the importance of the research. It also provides a final statement on the contribution of the study to the field.

5. The fifth part of the paper is a list of references. It includes all the sources cited in the paper, providing a comprehensive list of the literature used in the study.

6. The sixth part of the paper is a list of appendices. It includes all the supplementary material provided in the paper, such as raw data, additional figures, and detailed calculations.

7. The seventh part of the paper is a list of figures. It includes all the figures presented in the paper, providing a clear and concise summary of the visual information.

8. The eighth part of the paper is a list of tables. It includes all the tables presented in the paper, providing a clear and concise summary of the tabular information.

9. The ninth part of the paper is a list of equations. It includes all the equations used in the study, providing a clear and concise summary of the mathematical information.

10. The tenth part of the paper is a list of symbols. It includes all the symbols used in the study, providing a clear and concise summary of the notation used.

11. The eleventh part of the paper is a list of abbreviations. It includes all the abbreviations used in the study, providing a clear and concise summary of the shorthand used.

12. The twelfth part of the paper is a list of acronyms. It includes all the acronyms used in the study, providing a clear and concise summary of the shorthand used.

13. The thirteenth part of the paper is a list of footnotes. It includes all the footnotes provided in the paper, providing a clear and concise summary of the additional information.

14. The fourteenth part of the paper is a list of endnotes. It includes all the endnotes provided in the paper, providing a clear and concise summary of the additional information.